

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen
Aus der Klinik für Kinderheilkunde II

**Tumoren des zentralen Nervensystems bei Kindern
– Auswirkungen auf das hormonelle System
und die Knochengesundheit**

In a u g u r a l d i s s e r t a t i o n
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Sebastian Fritzemeier
aus Husum
(2016)

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. C. Grasemann
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz- Dr. med. B. Quadbeck

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 2017

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	7
1.1	Hintergrund	7
1.2	Knochengesundheit und Abhängigkeiten.....	8
1.2.1	Beeinträchtigung und Beeinflussung der Hormone und Signalwege.....	10
1.2.2	Gründe für eine Beeinträchtigung der Knochengesundheit	12
1.3	Kindliche ZNS-Tumoren	13
1.3.1	Ätiologie	13
1.3.2	Epidemiologie.....	13
1.3.3	Einteilung der ZNS-Tumoren	13
1.4	Ziele der Untersuchung.....	23
2.	MATERIAL & METHODEN	24
2.1	Patientenkohorte.....	24
2.2	Ethikvotum.....	25
2.3	Einschlusskriterien	25
2.4	Rekrutierung	25
2.5	Fragebogen	25
2.6	Datenvalidität.....	26
2.7	Klinische Untersuchung	26
2.8	Labordiagnostische Untersuchung.....	27
2.9	Radiologische Beurteilung	31
2.9.1	Röntgen der linken Hand – Knochenalter und Bone Health Index.....	31
2.9.2	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)	31
2.10	Aktenrecherche	32
2.10.1	Allgemeines/Diagnose	32
2.10.2	Operative Therapie.....	32

INHALTSVERZEICHNIS

2.10.3	Rezidiv.....	33
2.10.4	Bestrahlung.....	33
2.10.5	Chemotherapie.....	33
2.10.6	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA).....	33
2.10.7	Röntgen linke Hand	33
2.10.8	Pubertät/Menstruation.....	34
2.10.9	Klopfschmerz Wirbelsäule	34
2.10.10	Medikamente aktuell.....	34
2.10.11	Labor	34
2.11	Auswertung.....	34
2.11.1	Berechnung der Standard Deviation Scores (SDS)	34
2.11.2	Bone Pathology Harbinger (BPH)	36
2.11.3	Clinical Fracture Score (CFSC).....	37
2.11.4	Experteneinschätzung der Knochengesundheit	38
2.11.5	Einteilung der Tumorlokalisation und Abstand zu hypophysären Strukturen.....	39
2.11.6	Bestimmung kumulativer Dosisapplikationen in der Chemotherapie und Berechnung von Äquivalenzdosen.....	40
2.11.7	Hormonelle Erkrankungen	40
2.12	Statistische Analysen.....	41
2.12.1	Deskriptive Statistik	42
2.12.2	Varianzanalysen.....	42
2.12.3	Korrelationen.....	42
3.	ERGEBNISSE	43
3.1	Deskriptive Statistik	43
3.1.1	Diagnose und Erkrankung.....	43
3.1.2	Therapie.....	45

3.1.3	Knochenvisite	46
3.2	Experteneinschätzung der Knochengesundheit und der Bone Pathology Harbinger (BPH) als Messinstrument	48
3.3	Knochengesundheit im Hinblick auf Tumorlokalisation, Malignität und Rezidive.....	49
3.4	Knochengesundheit in Hinblick auf Therapieverfahren.....	50
3.5	Knochengesundheit in Hinblick auf körperliche Aktivität.....	51
3.6	Beeinträchtigung des Endokriniums und Knochengesundheit	54
3.6.1	Nicht diagnostizierte hormonelle Störungen.....	57
4.	DISKUSSION	58
4.1	Allgemeines	58
4.2	Limitationen der vorliegenden Studie.....	58
4.3	Knochengesundheit und BPH als Messinstrument.....	59
4.4	Kohorte.....	60
4.5	Diagnosen	60
4.6	Therapie	60
4.7	Hormonelle Erkrankungen	61
4.8	Sport und körperliche Aktivität	63
4.9	Schlussfolgerungen	64
5.	ZUSAMMENFASSUNG	65
6.	LITERATURVERZEICHNIS.....	66
7.	APPENDIX.....	74
7.1	Abkürzungsverzeichnis.....	74
7.2	Abbildungsverzeichnis	77
7.3	Tabellenverzeichnis.....	77
7.4	Fragenkatalog des Patientenfragebogens	79
7.5	Case-Report-Form	83

INHALTSVERZEICHNIS

7.6	Einteilung der Hirnregionen nach Trepel.....	85
7.7	Berechnung des Leptin-SDS.....	86
7.8	Tabellarische Übersicht ausgewählter Ergebnisse.....	87
7.8.1	Diagnose und Erkrankung.....	88
7.8.2	Therapie und Verlauf	91
7.8.3	Knochenvisite und Untersuchung.....	94
7.8.4	Laboranalysen zum Zeitpunkt der Knochenvisite.....	96
7.8.5	Endokrinologischer Status	98
8.	DANKSAGUNG.....	100
9.	LEBENS LAUF.....	101

1. EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Die soliden Tumoren des zentralen Nervensystems stellen nach den Neoplasien des blutbildenden und lymphatischen Systems mit mehr als 20% der Fälle die zweithäufigste Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter dar (Kaatsch, Spix, 2014).

Mit zunehmend erfolgreicher Behandlung der Grunderkrankung steigt die Zahl der tumor- und therapiebedingten Spätfolgen. Bei den ZNS-Tumoren bilden hormonelle Beeinträchtigungen eine große Gruppe dieser Spätmorbiditäten (Gurney et al., 2003). In der hier vorliegenden Studie werden die hormonellen Spätfolgen mit besonderem Fokus auf die Knochengesundheit der pädiatrischen Patientinnen und Patienten¹ untersucht.

Oeffinger et al. veröffentlichten im Jahr 2006 eine Untersuchung zur Inzidenz und Schwere von chronischen Erkrankungen bei adulten Langzeitüberlebenden einer kindlichen Krebserkrankung. Die Autoren konnten zeigen, dass diese Überlebenden einer pädiatrischen Krebserkrankung in einer in Bezug auf Alter, Geschlecht und Ethnie korrigierten Kohorte verglichen mit ihren nicht-erkrankten Geschwistern ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko haben, chronisch zu erkranken. Hierbei sticht die Gruppe der an einem Tumor des zentralen Nervensystems erkrankten Patienten besonders hervor. Das relative Risiko, eine chronische Erkrankung jedweden Schweregrades zu erleiden, beträgt für diese Gruppe $RR = 7,1$, für chronische Erkrankungen der Schweregrade 3 „severe“ oder 4 „life threatening“ sogar $RR = 12,6$ (Oeffinger et al., 2006). Die Einteilung der vorgenannten Schweregrade nahmen Oeffinger et al. basierend auf der „Common Terminology Criteria for Adverse Events“ des „Cancer Therapy Evaluation Program“ vor (Cancer Therapy Evaluation Program, 2003).

Bei den Spätfolgen unter den Langzeitüberlebenden eines ZNS-Tumors sind die tumorbedingten Ursachen von den therapiebedingten Ursachen zu unterscheiden. So kann z.B. die Ausdehnung und Infiltration von Nachbargewebe durch den Tumor irreversible Gewebeschäden verursachen. Häufig sind diese tumorbedingten Ausfälle jedoch teil- oder gar vollreversibel (Kühl, Korinthenberg, 2006, S. 816).

¹ Im Folgenden wird in dieser Arbeit aus Gründen der besseren Lesbarkeit von „Patienten“ oder „Kindern“ gesprochen. Hiermit gemeint sind stets Angehörige beider Geschlechter.

Weniger häufig reversibel sind die therapiebedingten Einflüsse auf Nachbar- und Fremdgewebe, trotz der, in den vergangenen Jahren stetig verbesserten, Protokolle der operativen, Radio- und Chemotherapie (Kühl, Korinthenberg, 2006, S. 816-817).

1.2 Knochengesundheit und Abhängigkeiten

Der Knochen ist ein hochdynamisches Organsystem, das ständigem Wechsel und Regeneration unterliegt und zahlreiche Aufgaben erfüllt. Neben der strukturellen Funktion für Bewegung, Schutz der inneren Organe und als Heimstatt des Großteils des hämatopoetischen Systems ist das Skelettsystem das größte bekannte endokrine Organ. Die von den Zellen des Skelettsystems sezernierten zirkulierenden Hormone Osteocalcin, Sklerostin und FGF23 regulieren Funktionen im Calcium-Phosphat-Stoffwechsel (Manolagas, 2014), im Glukosestoffwechsel (Lee et al., 2007; Daniele et al., 2015) und in der Pubertätsentwicklung (Oury et al., 2011).

Nach erfolgreicher embryonaler Entwicklung der verschiedenen Knochentypen, Plattenknochen aus direkter Konversion mesenchymaler Zellen in Knochen, Röhrenknochen durch enchondrale Ossifikation (Grabowski, 2015, S. 34-35), ist das weitere Wachstum von zahlreichen – insbesondere hormonellen – Faktoren abhängig, auf die im Folgenden noch differenzierter eingegangen wird. Zunächst jedoch zu den Verständnisgrundlagen zu knochenmodellierenden Zellen und der Knochenmatrix.

Grundsätzlich lassen sich zwei Haupt-Zelltypen unterscheiden: Osteoklasten, welche Knochen abbauen, und Osteoblasten, welche Knochenmatrix bilden. Osteoklasten gehen aus den gemeinsamen Vorläuferzellen des monozytären Systems hervor, der Colony-Forming Unit – Granulocyte, Monocyte (CFU-GM). In der Regel enthalten sie 10-20 Zellkerne und sind mit etwa 2-3 Zellen pro μm^3 eher selten (Roodman, 1996). Der im System der Havers-Kanäle ansässige (Roodman, 1996), mit seinem Faltensaum auf der Knochenmatrix aufliegende Osteoklast verfügt über die Fähigkeit, sowohl die mineralischen Bestandteile des Knochens, wie Hydroxylapatit, als auch die organischen Bestandteile abzubauen (Väänänen et al., 2000).

Dem Osteoklasten gegenüber gestellt ist der Osteoblast, welcher für den Knochenaufbau zuständig ist. Osteoblasten differenzieren aus mesenchymalen Stammzellen und produzieren die zunächst noch unmineralisierte Knochenmatrix, das Osteoid (Grabowski, 2015, S.

35-48). Osteoklasten und Osteoblasten bilden hierfür eine temporär bestehende funktionelle Einheit, die „Bone-Multicellular Unit“ (BMU).

Für die oben beschriebenen Abläufe ist das funktionelle Gleichgewicht zwischen Osteoklasten und Osteoblasten von großer Bedeutung. Dieses Gleichgewicht hängt wiederum von der Aktivität der jeweiligen Zelltypen ab, deren Interaktion im Folgenden vereinfacht erläutert wird:

Osteoklasten-Vorläuferzellen exprimieren auf ihrer Oberfläche einen Rezeptor für den „Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor“ (MCSF). Bei Stimulation wird die Expression eines weiteren Rezeptors ausgelöst, „Receptor Activator of NF- κ B“ (RANK), welcher bei Aktivierung die Differenzierung zum Osteoklasten auslöst und bei bereits ausdifferenzierten Osteoklasten die Aktivität erhöht. Osteoblasten produzieren einen Liganden für RANK (RANKL) sowie das Molekül Osteoprotegerin (OPG), bei welchem es sich um einen zirkulierenden, sogenannten Decoy-Rezeptor – einen Rezeptor, der RANKL zwar bindet, aber keine Effektorfunktion hat – handelt. Das Gleichgewicht zwischen RANKL und OPG-Konzentrationen hat also entscheidenden Einfluss auf die Osteoklastendifferenzierung und -aktivität (Grabowski, 2015, S. 50-51).

Osteoblasten bilden in den von Osteoklasten geschaffenen Lakunen das Osteoid, unmineralisierte Knochenmatrix, die zu ca. 90% aus Typ-1-Kollagen besteht. Die verbleibenden 10% machen Typ-V-Kollagen, Glykoproteine und Proteoglykane aus (Grabowski, 2015, S. 36, 47).

Die Mineralisierung des Knochens geschieht, nach Bildung des Osteoids, in einem zweiten Schritt, ebenfalls gesteuert durch die Osteoblasten. Insgesamt besteht der Knochen zu 50-70% aus mineralischen Bestandteilen, hauptsächlich Calcium und Phosphat, auch gebunden in Hydroxylapatit. Spezielle Bindeproteine vermitteln den Kontakt zwischen mineralischen Bestandteilen und Kollagen-Fibrillen (Grabowski, 2015, S. 49-50).

Hormonelle Kontrolle: Der Mineralisierungsprozess wird auch von den systemischen Hormonen Calcitriol (1,25(OH)₂Vitamin D₃) und Parathormon (PTH) gesteuert. Bei kontinuierlicher Sekretion oder Verabreichung bewirkt PTH die Freisetzung von Calcium und Phosphat aus der Knochenmatrix und erhöht in der Niere die Calciumreabsorption sowie die Phosphatausscheidung. Des Weiteren wird die renale Bildung von Calcitriol stimuliert (Dempster et al., 1993; Grabowski, 2015, S. 51-52).

Calcitriol erhöht die intestinale Absorption von Calcium, hemmt die Sekretion von PTH aus der Nebenschilddrüse, beeinflusst die Mineralisierung der Epiphysenfuge und stimuliert in gewissem Rahmen die Differenzierung von Osteoklasten (Allgrove, 2015, S. 26-29).

Weiterhin regulierende Funktion haben der vom Wachstumshormon (Growth Hormone, GH) abhängige Wachstumsfaktor Insulin-like Growth Factor I (IGF-1), welcher die Knorpelbildung in der Epiphysenfuge und damit das Längenwachstum der Röhrenknochen stimuliert (Binder, 2010, S. 263-264), Östrogene und Androgene, die die Differenzierung von Osteoblasten und -klasten aus ihren jeweiligen Vorläuferzellen verlangsamen (Manolagas et al., 2002), Schilddrüsenhormon, welches direkt die Osteoklastenaktivität stimuliert (Davies, 2015, S. 112), und Glukokortikoide, welche die Calcium- und Phosphat-Ausscheidung erhöhen und in pharmakologischen Dosen hemmenden Einfluss auf Skelettentwicklung und den Längenzuwachs nehmen (Riepe, 2010, S. 366-368).

Aus dem Zusammenspiel der verschiedenen vorgenannten osteoanabolen und -katabolen Prozesse ergibt sich ein Vorgang, der als Knochen-Modeling und -Remodeling bezeichnet wird.

Knochen-Modeling benennt die Bildung und Entwicklung neuer Knochensubstanz während Entwicklung und Wachstum, Knochen-Remodeling den kontinuierlichen Umbau nach Abschluss des Wachstums durch Abbau „alter“ Knochensubstanz und deren Ersatz durch neue (Grabowski, 2015, S. 33).

In der dritten Lebensdekade wird die „Peak Bone Mass“ erreicht. Hierbei handelt es sich um die maximal erreichte Knochenmasse im Verlauf des Lebens eines Individuums. Die Höhe der erreichten Peak Bone Mass ist abhängig von den bereits genannten Einflussfaktoren, jedoch auch von Faktoren wie Nutrition, Lifestyle und physischer Aktivität. Individuen mit einer unterdurchschnittlichen Peak Bone Mass haben z.B. ein erhöhtes Risiko, an Osteoporose zu erkranken oder früher an Osteoporose zu erkranken als Menschen mit höherer Peak Bone Mass (Weaver et al., 2016).

1.2.1 Beeinträchtigung und Beeinflussung der Hormone und Signalwege

Die Regulation der Hormonfreisetzung erfolgt über Rückkoppelungsmechanismen. Dies bedeutet, dass der Effekt durch ein gegebenes Signal, z.B. die Freisetzung eines Hormons, wiederum Einfluss auf das auslösende Signal hat (Hiort, 2010, S. 5). In diesem regulatorischen System kann es an verschiedenen Stellen zu Störungen kommen.

Die in 2.2 genannten Hormone – GH, Östrogene und Androgene, Schilddrüsenhormone und Cortisol – werden über das Hypothalamus-Hypophysen-System reguliert (Paschke, 2014, S. 600-633), PTH und Calcitriol unterliegen anderen Regelmechanismen.

Betrachtet man die über das Hypothalamus-Hypophysen-System gesteuerten Hormone, so läuft die Regulation wie folgt ab: Ein stimulierendes Releasing-Hormon oder inhibierendes Inhibiting-Hormon wird im Hypothalamus gebildet und ausgeschüttet. Über das Gefäßsystem gelangt es in die Adenohypophyse, anatomisch betrachtet der Hypophysenvorderlappen. Hier werden die entsprechenden glandotropen Hormone entweder ausgeschüttet oder gehemmt. Die glandotropen Hormone gelangen im Falle einer Ausschüttung ebenfalls über das Blutgefäßsystem, meist an Transportproteine gebunden, zu der entsprechenden endokrinen Drüse außerhalb des ZNS und regulieren dort die spezifische Hormonproduktion. Der vorhergehend beschriebene Rückkopplungsmechanismus bewirkt, dass z.B. ein ansteigender Plasmaspiegel eines Hormons einer peripheren Drüse die Freisetzung des entsprechenden Releasing-Hormons im Hypothalamus hemmt.

Eine Ausnahme bilden die nicht-glandotropen Hormone der Adenohypophyse, zu denen u.a. GH zählt. Diese haben entweder direkten Effekt auf ein Erfolgs Gewebe oder wirken über Mediatoren, im Falle des GH z.B. den Wachstumsfaktor IGF-1 (Paschke, 2014, S. 595-603).

An allen Stellen dieses komplexen Systems kann es zu Regulationsstörungen kommen, die entsprechend ihrem Ursprung als zentrale (Hypothalamus und Hypophyse) oder periphere (endokrine Drüse außerhalb des ZNS) Über- oder Unterfunktion der jeweiligen Hormonachse bezeichnet werden.

Die Hormone zur Regulation des Calcium-Phosphat-Haushalts, PTH und Calcitriol, werden, wie bereits erwähnt, nicht durch das Hypothalamus-Hypophysen-System reguliert. Die Steuerung der PTH-Sekretion erfolgt durch direkte Messung des ionisierten Plasmacalciums durch den Calcium-sensing-Rezeptor (CaSR) in den Epithelkörperchen (auch: Nebenschilddrüse) (Oberleithner, 2014, S. 466; Allgrove, 2015, S. 18). Calcitriol wird je nach Angebot der Vorstufen 7-Dehydrocholesterin (körpereigen synthetisiert) und Cholecalciferol (über die Nahrung) durch Hydroxylierungen in Leber und Niere in die aktive Form Calcitriol überführt. Liegt 7-Dehydrocholesterin vor, wird eine ausreichende UV-Einstrahlung benötigt, um eine Konformationsänderung in der Haut zu erreichen. Die zweite Hydroxylierung in der Niere wird durch PTH stimuliert. Das zirkulierende Calcitriol wird,

wenn kein Bedarf besteht, durch eine 25OHD 24-Hydroxylase (CYP24A1) in eine inaktive Form überführt (Oberleithner, 2014, S. 466-467; Allgrove, 2015, S. 26-29).

Neben der Regulation der Hormonwirkung durch Steuerung der Synthese kann auch die Zielzelle die Hormonwirkung regulieren. Beispiele hierfür sind der Abbau der Hormone in inaktive Metabolite oder die verminderte oder verstärkte Expressierung von Hormonrezeptoren (Hiort, 2010, S. 6).

1.2.2 Gründe für eine Beeinträchtigung der Knochengesundheit

Betrachtet man das komplexe Zusammenspiel von Knochenauf- und -abbau und hormoneller Regulation (vgl. 1.2 und 1.2.1), sind zahlreiche Gründe für eine Beeinträchtigung der Knochengesundheit im Rahmen der Erkrankung an einem ZNS-Tumor und dessen Therapie denkbar:

Im ZNS kann eine ungünstige Lokalisation des Tumors die endokrinen Regelkreise durch Infiltration oder durch Verdrängung von Nachbargewebe beeinträchtigen. Die intensive Therapie, insbesondere die Bestrahlung des Hirnschädels und die operative Entfernung oder Teilentfernung des Tumors, können ebenfalls zu einer Schädigung von hypothalamischen und hypophysären Zentren führen. Auch eine Schädigung der thyreotropen Funktion durch Bestrahlung der Kopf-Hals-Region mit Verlust der anabolen Wirkung des Schilddrüsenhormons am Knochen wird häufig beobachtet (Sklar, Constine, 1995; Gurney et al., 2003). Des Weiteren kann Chemotherapie Einfluss auf den Knochen nehmen: Für Methotrexat (MTX) wurde eine knochenschädigende Wirkung in Untersuchungen an Patienten mit pädiatrischer Krebserkrankung gezeigt (Meister et al., 1994; Henderson et al., 1996; Arikoski et al., 1998; Crofton et al., 1999). Alkylierende Chemotherapeutika führen über eine Schädigung der Gonaden (Chemaitilly et al., 2006) zu einem Verlust des anabolen Effektes der Sexualsteroiden am Knochen.

Darüber hinaus kann auch die Knochensteifheit durch Begleitumstände, wie eine verminderte körperliche Aktivität und eine veränderte Nahrungsaufnahme, beeinflusst werden (Herrmann et al., 2015).

1.3 Kindliche ZNS-Tumoren

1.3.1 Ätiologie

Abgesehen von wenigen bekannten Risikofaktoren sind die Gründe für die Entstehung von einem Großteil der ZNS-Tumorerkrankungen im Kindesalter unbekannt. Zu den bekannten Risikofaktoren zählen hereditäre Erkrankungen, wie z.B. Neurofibromatose Typ 1/2, von-Hippel-Landau-Syndrom und weitere, sowie die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung (Bondy et al., 2008). Hier ist besonders zu erwähnen, dass ZNS-Tumoren die häufigste Zweitneoplasie nach erfolgreicher Therapie der kindlichen akuten lymphatischen Leukämie darstellen (Neglia et al., 1991).

1.3.2 Epidemiologie

Gemäß einer Veröffentlichung von Kaatsch et al. aus dem Jahr 2001, welche die Gruppe der unter 15-Jährigen betrachtet, beträgt die Inzidenz von ZNS-Tumoren bei Kindern in Deutschland 2,6/100.000. International variiert die Inzidenz landesabhängig zwischen 1,7 und 4,1/100.000. Männliche Kinder und Jugendliche sind geringfügig häufiger betroffen, das Verhältnis männlich:weiblich beträgt für alle ZNS-Tumorentitäten 1,2:1.

Am häufigsten betroffen ist die Gruppe der 1- bis 4-Jährigen mit einer Inzidenz von 3,4/100.000, gefolgt von den Gruppen der < 1- und 10- bis 14-Jährigen mit je 2,0/100.000 (Kaatsch et al., 2001).

1.3.3 Einteilung der ZNS-Tumoren

Die Erfassung und Einteilung der Tumorentitäten erfolgt üblicherweise auf Basis der durch die WHO entwickelten Klassifikation der ZNS-Tumoren, der die klinisch-pathologische Erscheinung und histopathologische Muster zugrunde liegen (Louis et al., 2007). Des Weiteren wird ein histopathologisches Grading vorgenommen, das als Anzeiger des Malignitätsgrades und als Anhalt für eine Vorhersage des biologischen Verhaltens der Neoplasie dient und damit Einfluss auf die Therapieentscheidungen nimmt (Louis et al., 2007).

Mit der Aktualisierung der WHO-Klassifikation im Jahre 2016 finden neben der Histologie nun auch molekulare Parameter Einzug in die Einteilung der Hirntumoren (Louis et al., 2016). Auf diesen Umstand wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da die Klassifikation bei den in dieser Arbeit betrachteten Patienten mittels der Vorgängerversion aus

dem Jahre 2007 geschehen ist. Im Folgenden werden die WHO-Graduierung sowie die in der Erhebung vorkommenden Tumorentitäten erläutert.

1.3.3.1 WHO-Grading

Nach dem Standard der WHO erfolgt eine Einteilung der Tumorentitäten in die Grade I bis IV.

Die Grade I und II zeigen keinen histopathologischen Beweis von Malignität wie z.B. Zellkernatypien oder gesteigerte Mitoseaktivität und werden daher umgangssprachlich auch als benigne Läsionen bezeichnet, obwohl Grad II bereits ein infiltratives Wachstum zeigt. Eine Einteilung in die Grade III und IV hingegen kann nur vorgenommen werden, wenn sich die oben genannten histopathologischen Merkmale nachweisen lassen (Louis et al., 2007).

Grad I umfasst niedrig-proliferative Neoplasien, welche teilweise bereits durch ausschließliche chirurgische Intervention therapiert werden können (Louis et al., 2007). Diese Patienten werden ebenfalls in der Nachsorge betreut und sind in dieser Erhebung eingeschlossen (vgl. 2.3).

Läsionen der Einteilung Grad II wachsen wie bereits dargestellt infiltrativ, jedoch mit niedriger proliferativer Aktivität. Dennoch kommt es häufig zu Rezidiv-Erkrankungen. Außerdem besteht die Gefahr einer Transformation in eine Neoplasie höherer Malignität (Louis et al., 2007).

Um die Einteilung in Grad III vornehmen zu können, müssen sich die vorgenannten histopathologischen Malignitätszeichen nachweisen lassen. Diese zeigen sich ebenfalls bei Tumoren des Grades IV. Jedoch zeichnet sich dieser schwerste Grad der Einteilung zudem durch starke Mitoseaktivität, Neigung zu Nekrosen sowie einen schnellen und fatalen Krankheitsverlauf aus (Louis et al., 2007).

1.3.3.2 Tumorentitäten

Zum besseren Verständnis erfolgt eine Einteilung der in der Erhebung auftretenden Tumorentitäten in Gruppen, abhängig von Malignität und klinischem Erscheinungsbild.

1.3.3.2.1 Niedrigmaligne Gliome

Gliome sind Neoplasien der Glia-Zellen des ZNS, bei welchen niedrigmaligne und hochmaligne (vgl. 1.3.3.1) Formen unterschieden werden.

Die niedrigmalignen Gliome umfassen in der in dieser Arbeit behandelten Studie die Subgruppe der Astrozytome sowie die Oligoastrozytome, jeweils der WHO-Schweregrade I und II.

Die Berücksichtigung des WHO-Gradings ist in diesem Zusammenhang entscheidend, da die vorgenannten Tumoren auch in höherem Schweregrad auftreten können.

Die zu den astrozytischen Tumoren zählenden Astrozytome stellen die größte Gruppe bei den kindlichen Hirntumoren (Kaatsch, Spix, 2014) und sind in zahlreiche weitere Untergruppen aufgeteilt, auf deren Erläuterung in diesem Zusammenhang aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit verzichtet wird.

Die Inzidenzrate aller Astrozytome in Deutschland betrug 2024/1.000.000 im Zeitraum 2004-2013 für Kinder unter 15 Jahren (Kaatsch, Spix, 2014).

Namentlich ähnlich bilden die Oligoastrozytome jedoch gemeinsam mit dem anaplastischen Oligoastrozytom die eigene Gruppe der oligoastrozytischen Tumore.

Das klinische Erscheinungsbild der Betroffenen ist abhängig von der Tumorlokalisation. Supratentorielle Raumforderungen haben einen Anteil von ca. 40-60% aller kindlichen Hirntumoren. Bei Vorliegen eines Tumors in einer der Hemisphären fallen die betroffenen Kinder in mehr als 50% der Fälle mit fokalen oder generalisierten Krampfanfällen auf. Stört ein Tumor den Liquorabfluss, kommt es zu erhöhtem intrakraniellm Druck und unspezifische Symptome treten in den Vordergrund – Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen. Auch Verhaltensauffälligkeiten und Entwicklungsverzögerungen können auftreten (Gan, Haas-Kogan, 2010, S. 2-7).

Bei weiteren 10-20% aller pädiatrischen Hirntumoren handelt es sich um cerebellär lokalisierte Astrozytome. Auch hier fallen die Betroffenen durch Zeichen des erhöhten Hirndrucks bei gestörtem Liquorabfluss auf, jedoch können weitere, spezifisch cerebelläre, Symptome hinzukommen. So kommt es (der Häufigkeit nach absteigend) zu Ataxien, Gangstörungen und Dysmetrien. Krampfereignisse hingegen sind selten (Gan, Haas-Kogan, 2010, S. 12-14). Grundsätzlich ist bei den langsam wachsenden, niedrigmalignen Gliomen der Zeitraum der Beschwerdeentstehung lang.

Die Diagnose erfolgt nach klinischer Indikationsstellung mittels Schnittbildgebung. Eine MRT ist der CT vorzuziehen, da diese eine höhere Sensitivität in der Unterscheidung zwischen Tumorgewebe und unverändertem Hirngewebe bietet. Des Weiteren entfällt die Belastung mit ionisierender Strahlung. Für die Sicherung der radiologisch gestellten Diagnose ist es außerdem erstrebenswert, Gewebe für eine histopathologische Untersuchung zu gewinnen. Dies geschieht entweder im Rahmen der primär neurochirurgischen Intervention (vgl. nächster Absatz) oder, sofern der Tumor primär inoperabel ist, gegebenenfalls mittels stereotaktischer Biopsie. Bei unzugänglicher Lokalisation (z.B. Sehbahn) ist auch ein Verzicht auf dieses Vorgehen möglich (Gan, Haas-Kogan, 2010, S. 6-8).

Therapeutisch steht bei den astrozytischen und oligoastrozytischen Tumoren wie bereits angedeutet, nach Beurteilung der Operabilität, die neurochirurgische Intervention an erster Stelle. Es ist eine möglichst vollständige Resektion anzustreben, um einen weiteren Tumorprogress oder ein -rezidiv zu vermeiden. Im Falle der niedrigmalignen Gliome ist eine kurative Therapie durch die alleinige vollständige Resektion möglich. Ist diese nicht möglich, kann eine Ergänzung durch Chemo- und Radiotherapie sinnvoll sein (Gan, Haas-Kogan, 2010, S. 8-10).

1.3.3.2.2 Hochmaligne Gliome

In der Gruppe der hochmalignen Gliome sind die in dieser Studie vorkommenden Vertreter das Astrozytom (vgl. 1.3.3.2.1) – in diesem Fall allerdings im Schweregrad III der WHO-Graduierung – und das Glioblastom, welches ebenfalls zu den astrozytischen Tumoren gezählt wird und dem Schweregrad IV (WHO) entspricht.

Die hochmalignen Gliome kommen im Kindesalter deutlich seltener vor als im Erwachsenenalter und machen ca. 15-20% aller kindlichen Hirntumoren aus. Grundsätzlich gleichen die klinischen Symptome in der Gruppe der hochmalignen Gliome abhängig von Ausdehnung und Lokalisation der Raumforderung denen der niedrigmalignen (vgl. 1.3.3.2.1), jedoch ist die Zeit zwischen der ersten Symptomatik zur Diagnose kürzer (Mueller, Haas-Kogan, 2010, S. 37-39).

Auch diagnostisch und therapeutisch stehen die gleichen Verfahren wie bei niedrigmalignen Gliomentitäten im Vordergrund. Unterschiede ergeben sich aus dem Wachstumsverhalten des Tumors. So wachsen die hochmalignen Gliome infiltrativ, was es dem Operateur

erschwert aggressiv und vollständig unter Erhalt der neurokognitiven Funktion zu reseziieren.

Da in dieser Tumorgruppe durch alleinige operative Therapie in der Regel keine Heilung möglich ist, spielt die adjuvante Radiotherapie eine wichtige Rolle. Regelmäßig bestrahlt werden Kinder im Alter von über 3 Jahren. Kinder, welche unter 2 Jahre alt sind, erhalten statt einer Bestrahlung eine Chemotherapie, um die negativen Effekte der Bestrahlung auf die neurokognitive Entwicklung zu vermeiden (Mueller, Haas-Kogan, 2010, S. 37-45).

Das Gesamtüberleben ist bei Kindern mit hochmalignen Gliomen deutlich schlechter als bei den niedrigmalignen, aber insgesamt günstiger als bei erwachsenen Patienten (Mueller, Haas-Kogan, 2010, S. 44-45).

1.3.3.2.3 Ependymome

Das Ependymom gehört zur Gruppe der ependymalen Tumoren und geht ebenfalls von einem zu den Glia-Geweben gehörenden Zelltyp aus: dem die Ventrikel und den Zentralkanal auskleidenden ependymalen Epithel (Smyth, Rubin, 2010, S. 67). Es handelt sich um den dritthäufigsten Tumor des ZNS im Kindesalter mit einer Inzidenzrate von 337/1.000.000. Jungen sind 1,5-mal häufiger betroffen (Kaatsch, Spix, 2014).

Das klinische Erscheinungsbild ist abhängig von der Tumorlokalisation. So treten etwa 90% der kindlichen Ependymome im Gehirn auf und lediglich 10% im Bereich des Rückenmarks (Dohrmann et al., 1976). Von den im Gehirn lokalisierten Tumoren finden sich 35% supratentoriell und 65% infratentoriell (Perilongo et al., 1997).

Gleich ist sowohl der supratentoriellen als auch der infratentoriellen Lokalisation, dass die Patienten in einem Großteil der Fälle über die typischen Symptome einer Liquorabflussstörung – Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz (vgl. 1.3.3.2.1) – klagen. Die dem vierten Ventrikel entspringenden infratentoriellen Ependymome präsentieren sich zudem gehäuft durch Meningismus und Ataxien, die den Seitenventrikeln und dem dritten Ventrikel entspringenden supratentoriellen Ependymome auch durch Lethargie, Paresen und Krampfanfälle (Dohrmann et al., 1976; Nazar et al., 1990).

Bei der diagnostischen Sicherung ist zu beachten, dass neben der MRT des Hirnschädels präoperativ auch eine vollständige magnetresonanztomographische Darstellung des Rückenmarkskanals und eine Beurteilung der Liquorflussverhältnisse vorgenommen werden,

da die postoperative Beurteilbarkeit diesbezüglich durch eventuell vorhandene Einblutungen deutlich eingeschränkt ist (Smyth, Rubin, 2010, S. 74).

Nach einer, bei gegebener Operabilität, größtmöglichen chirurgischen Resektion und Wiederherstellung physiologischer Liquorflussverhältnisse sollte eine adjuvante, fraktionierte Radiotherapie des ZNS erfolgen. Ependymome sind eingeschränkt chemotherapiesensibel. Patienten mit Resttumor und Patienten, die z.B. aufgrund ihres jungen Alters nicht bestrahlt werden konnten, werden allerdings mit einer Polychemotherapie behandelt (Smyth, Rubin, 2010, S. 74-81).

1.3.3.2.4 Neuronale Tumoren

Die Gruppe der neuronalen Tumoren beinhaltet in dieser Studie Patienten mit einem Gangliocytom oder einem Gangliogliom.

Bei den zur selben Familie gehörenden, histopathologisch jedoch leicht unterschiedlich erscheinenden Tumoren handelt es sich um seltene, langsam wachsende und niedrigmaligne Tumorentitäten (Chang, Gupta, 2010, S. 160).

So beträgt der Anteil des Ganglioglioms an der Inzidenz aller ZNS-Tumoren in einer deutschen Kohorte lediglich 3,2% (Kaatsch et al., 2001).

Histopathologisch handelt es sich um Mischtumoren bestehend aus neuronalen und Gliazellen.

Hauptsächlich supratentoriell lokalisiert, fallen betroffene Patienten in erster Linie durch Krampfanfälle auf, deren Auftreten sich häufig bereits über mehrere Jahre vor Diagnose erstreckt. Anderweitig lokalisierte Gangliogliome und -cytome können durch motorische Störungen (Hirnstamm und Kleinhirn), Liquorzirkulationsstörungen (Mittellinie) oder Gangstörungen, Schwäche oder gar Skoliose (Spinalkanal) klinisch apparent werden.

Bei klinisch auffälligen Patienten erfolgt die Diagnosesicherung analog zu den übrigen Tumorentitäten durch eine Magnetresonanztomographie.

Behandlungsmethode der Wahl ist die vollständige chirurgische Resektion, welche in der Regel vollständig kurativ ist. Eine Radiotherapie kommt nur in Ausnahmefällen zum Tragen – so z.B. bei Rezidiven des resezierten Tumors, wenn keine weitere chirurgische Intervention möglich ist (Chang, Gupta, 2010, S. 160-163).

1.3.3.2.5 Embryonale Tumoren

Bei den embryonalen Tumoren handelt es sich um eine heterogene Gruppe von hochmalignen Tumoren (WHO-Grad IV). Die in der Studie vorkommenden Vertreter dieser Gruppe sind das Medulloblastom, der Atypisch teratoide/rhabdoide Tumor (im folgenden AT/RT) sowie der supratentorielle primitive neuroektodermale Tumor (sPNET) des ZNS.

In der Vergangenheit war die Prognose dieser Tumoren extrem schlecht. Mit Weiterentwicklung der Therapiekonzepte hat sich das Überleben deutlich verbessert, was jedoch Nebenwirkungen und negative Langzeiteffekte stärker in den Vordergrund treten lässt (Partap, Fisher, 2010, S. 89-90).

Im Folgenden werden die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der vorgenannten Tumorentitäten herausgestellt.

In der deutschen Kohorte ist das Medulloblastom für etwa 12,8% der Fälle bei den pädiatrischen Hirntumoren verantwortlich, der AT/RT für ca. 3,2% (Kaatsch, Spix, 2014). Die Datenlage für die Entität des sPNET ist aufgrund der in der Vergangenheit uneinheitlichen Definition nur von geringem Umfang (Packer et al., 2011, S. 788). Dem DKKR ist für die Entität „PNET“ ein Anteil von etwa 2% aller kindlichen Hirntumoren zu entnehmen (Kaatsch, Spix, 2014).

Beim Medulloblastom handelt es sich um einen vorwiegend cerebellären Tumor mit Neigung zur Metastasierung über die Liquorabflusswege. Das AT/RT enthält, dem Namen entsprechend, rhabdoide, aber auch mesenchymale und epitheliale Zellkomponenten (Partap, Fisher, 2010, S. 90, 105). Der sPNET erscheint zystisch mit verschiedenen Zellanteilen (Packer et al., 2011, S. 788).

Klinisch präsentieren sich die Tumoren ähnlich. Kopfschmerzen und Übelkeit sind die häufigsten gemeinsamen Symptome. Meist in der hinteren Schädelgrube im Bereich der Liquorabflusswege lokalisiert, treten beim Medulloblastom zudem besonders Zeichen einer Störung des Liquorabflusses auf, beim sPNET kann es gehäuft zu Krampfanfällen kommen (Packer et al., 2011, S. 773, 788).

Die Diagnose in allen Fällen erfolgt durch eine MRT-Bildgebung sowie histologisch nach Resektion oder durch stereotaktische Biopsie.

In der Behandlung der embryonalen Tumoren wird angestrebt, eine möglichst vollständige Tumoresektion zu erreichen. Jedoch sind insbesondere bei diesen Tumorentitäten einige

Besonderheiten zu beachten. Da häufig keine vollständige Resektion des Tumors möglich ist, spielt die adjuvante Radiochemotherapie eine wichtige Rolle. Die Patienten werden zunächst sowohl kraniospinal als auch mit einem Boost in der Region des Tumors bestrahlt, gefolgt von einer Chemotherapie (Partap, Fisher, 2010, S. 97-104). Durch diese Maßnahmen beträgt das 5-Jahres-Überleben mittlerweile über 80% (Packer et al., 2006). Bei den Tumorentitäten AT/RT und sPNET werden ähnliche Therapiekonzepte angewendet. Beim AT/RT ist aufgrund der hohen Malignität und des aggressiven Ausbreitungsverhaltens jedoch lediglich ein medianes Überleben von unter 10 Monaten zu beobachten, ein optimales Therapiekonzept konnte bisher nicht entwickelt werden. Da beim sPNET, verglichen mit der Gruppe der Medulloblastome, in noch weniger Fällen eine vollständige Tumoresektion möglich ist, steht die postoperative Radiochemotherapie noch stärker im Fokus. Das Therapiekonzept ähnelt dem des Medulloblastoms, das Outcome ist mit etwa 50% progressionsfreiem 5-Jahres-Überleben jedoch schlechter (Partap, Fisher, 2010, S. 105-106; Packer et al., 2011, S. 791, 795).

1.3.3.2.6 Keimzelltumoren

Die Keimzelltumoren sind eine heterogene Gruppe von Tumoren, die ihren Ursprung aus pathologisch lokalisierten primordialen Keimzellen des extraembryonalen Dottersacks nehmen. Diese Tumoren treten nicht ausschließlich intrakraniell auf, sondern auch an anderen Lokalisationen. Im Folgenden werden jedoch ausschließlich die Keimzelltumoren des ZNS betrachtet. Dies beinhaltet die in der Studie vorkommenden Entitäten Germinome, Teratome und gemischtzellige Keimzelltumoren (McBride, Haas-Kogan, 2010, S. 115-116).

Die Inzidenzrate für den deutschen Raum beträgt 153/1.000.000, in einem Geschlechterverhältnis von 1,7 zu Ungunsten der Jungen (Kaatsch, Spix, 2014).

Das Gros der Keimzelltumoren ist im Bereich des dritten Ventrikels und der Glandula pinealis lokalisiert. Entsprechend entwickeln sich die häufigsten Symptome: Hydrocephalus (mit Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen), Parinaud-Syndrom und Vigilanzminderung. Auch Krampfanfälle und Ataxien können beobachtet werden.

Die klinische Einschätzung ist schwierig, was dadurch belegt wird, dass von einem Auftreten der Symptome Monate oder gar Jahre vor Diagnosestellung berichtet wird (Packer et al., 2011, S. 799-800; McBride, Haas-Kogan, 2010, S. 119).

Zur Diagnose wird neben der üblichen MRT-Bildgebung – im Falle der Keimzelltumoren des gesamten Hirnschädels, des Rückenmarkkanals und mit besonderem Fokus auf die Liquorabflusswege – auch eine labordiagnostische Bestimmung des Alpha-Fetoproteins (AFP) und des Humanen Choriongonadotropin (β -HCG) herangezogen. AFP dient als Indikator für gegebenenfalls maligne Prozesse mit Beteiligung von Dottersackgewebe, β -HCG für solche des Syncytiotrophoblasten (McBride, Haas-Kogan, 2010, S. 119-121).

Therapeutisch tritt bei diesen Tumoren die chirurgische Resektion zugunsten der Radiotherapie in den Hintergrund: Keimzelltumoren, insbesondere die Germinome, sind äußerst strahlensensibel und die alleinige Radiotherapie führt in 90% der Fälle zu einer Krankheitskontrolle. Gegebenenfalls kommt unterstützend Chemotherapie hinzu. Jedoch ist der chirurgische Aspekt nicht gänzlich zu vernachlässigen: Die Gewinnung von Gewebe zur histologischen Sicherung und genauen Bestimmung der Tumorentität ist von großer Wichtigkeit und auch die Sicherung der Funktionsfähigkeit des Liquorabflusses fällt in den Arbeitsbereich der Neurochirurgie (Packer et al., 2011, S. 802).

1.3.3.2.7 Kraniopharyngeom

Beim Kraniopharyngeom handelt es sich um einen gutartigen Tumor, der entwicklungsgeschichtlich aus Zellresten der Rathke-Tasche, um den Ductus craniopharyngealis liegend, hervorgeht. Entsprechend erklärt sich die vorwiegende anatomische Lokalisation des Tumors im Bereich der Sella turcica, gelegentlich auch des dritten Ventrikels (Blaney et al., 2011, S. 754-756; Sughrue et al., 2010, S. 136-138). Die Manifestation des Tumors in diesem Bereich bringt einige Besonderheiten mit sich.

Die Inzidenzrate im deutschen Raum beträgt 194/1.000.000, Mädchen und Jungen sind gleichermaßen betroffen (Kaatsch, Spix, 2014). Die Kraniopharyngeome machen etwa 6-9% aller primären ZNS-Tumoren bei Kindern aus (Blaney et al., 2011, S. 754).

Klinisch ist das Bild vor allem von Beeinträchtigungen der in der Sella-Region liegenden Strukturen geprägt. So kommt es durch Beeinflussung des Chiasma opticum zu Visusverlusten, bei Ausdehnung in den Bereich von Hypophyse, Hypophysenstiel und Hypothalamus zur Beeinträchtigung der endokrinen Achsen – resultierend beispielsweise in verzögerter Pubertätsentwicklung, Diabetes insipidus und Wachstumsverzögerung. Dehnt sich der Tumor in den Bereich des dritten Ventrikels aus, kommt es zu Liquorabflussstörungen

einhergehend mit den entsprechenden klinischen Zeichen (Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen) und gegebenenfalls einer Stauungspapille (Blaney et al., 2011, S. 754-755; Sughrue et al., 2010, S. 138-139).

Bei der Planung des Therapiekonzeptes ist zu beachten, dass vor dem Herangehen an eine Tumorreduktion, sei es chirurgisch oder mittels anderer Methoden, eine vollständige Kontrolle der endokrinen Funktionen erfolgen sollte.

Bei einer chirurgischen Resektion der Raumforderung lässt sich zwar eine Liquorabflussstörung effektiv beheben, jedoch nehmen die endokrinen Probleme oft stark zu. So ist die Resektion des Tumors nach wie vor Gegenstand einer Debatte. Insgesamt ist die Prognose bei vollständiger Resektion günstiger, die nachfolgende Morbidität aber deutlich höher. Radiotherapeutisch kann sowohl primär, als Alternative zur chirurgischen Intervention, als auch adjuvant bei vollständiger oder nicht vollständiger Resektion vorgegangen werden. Es zeichnet sich ab, dass Patienten, die eine unvollständige Tumorresektion gefolgt von adjuvanter Radiotherapie erhalten haben, weniger Spätmorbiditäten und eine höhere Lebensqualität erfahren. Ein chemotherapeutischer Ansatz ist für das Kraniopharyngeom nicht etabliert (Blaney et al., 2011, S. 755-756).

1.3.3.2.8 Meningeom

Das Meningeom ist ein von Zellen der Arachnoidea ausgehender, langsam wachsender, benigner Tumor (Pejavar, Haas-Kogan, 2010, S. 205). Die Inzidenzrate liegt in Deutschland bei 49/1.000.000, die Verteilung zwischen Jungen und Mädchen ist gleich (Kaatsch, Spix, 2014).

Die klinische Präsentation ist schleichend und unspezifisch. Kopfschmerzen und Übelkeit sind die häufigsten Symptome. Weitere Manifestationen hängen von der Tumorlokalisierung ab. Das langsame Tumorwachstum führt dazu, dass bei Diagnose häufig bereits ein ausgedehnter Befund besteht, was bei kleinen Kindern dazu führen kann, dass sich die Fontanelle aufgetrieben und vergrößert präsentiert (Pejavar, Haas-Kogan, 2010, S. 205).

Eine Diagnosesicherung erfolgt durch MRT, in welcher sich der Tumor stark kontrastmittelanreichernd verhält.

Therapeutisch ist die totale Resektion des Tumors Mittel der Wahl. Gegebenenfalls kann eine präoperative Embolisation der Raumforderung vorgenommen werden, um den intra-

operativen Blutverlust zu reduzieren. Während eine Radiotherapie bei erwachsenen Patienten die Prognose bei unvollständiger chirurgischer Resektion verbessert, spielen sowohl Radio- als auch Chemotherapie bei den pädiatrischen Patienten aufgrund des benignen Charakters des Tumors kaum eine Rolle. Es überwiegen die unerwünschten Wirkungen einer Radiotherapie (Pejavar, Haas-Kogan, 2010, S. 206-208).

1.4 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung der Knochengesundheit und der möglichen beeinflussenden Faktoren bei Überlebenden einer Tumorerkrankung des ZNS im Kindesalter.

Es wird der Status der Knochengesundheit anhand klinischer, laborchemischer und radiologischer Parameter bei Patienten nach abgeschlossener onkologischer Therapie erfasst, um in dem Patientenkollektiv gegebenenfalls Risikogruppen für eine Knochenschädigung zu identifizieren (Schündeln, Grasemann, 2012). Außerdem wurden bei Vorliegen eines LGG auch die Patienten eingeschlossen, die sich in Dauertherapie befanden.

Die Kohorte der Patienten mit einem Tumor des ZNS ist ein Teil der Studie „Untersuchungen zur Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Erkrankung und Therapie“ (Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: 00003636; Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Vorlage-Nr. 12-4966-BO).

2. MATERIAL & METHODEN

2.1 Patientenkohorte

Die Patienten wurden im Rahmen der Studie „Untersuchungen zur Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Erkrankung und Therapie“ (Deutsches Register Klinischer Studien, DRKS-ID: 00003636) rekrutiert. Für die vorliegende Arbeit wurden die Daten derjenigen Patienten, die an einem Tumor im ZNS erkrankt waren, erhoben und ausgewertet.

Alle Patienten wurden in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der Klinik für Kinderheilkunde III des Universitätsklinikums Essen behandelt. Für einen Einschluss in die Studie kamen 119 Patienten in Frage. 16 Patienten konnten aus logistischen Gründen nicht eingeschlossen werden, einer hat die Teilnahme abgelehnt. Insgesamt wurden 102 Patienten, 47 weiblich und 55 männlich, mit einem mittleren Alter von 12,97 +/- 4,06 Jahren (Spanne: 2,39 – 21,83 Jahre) eingeschlossen.

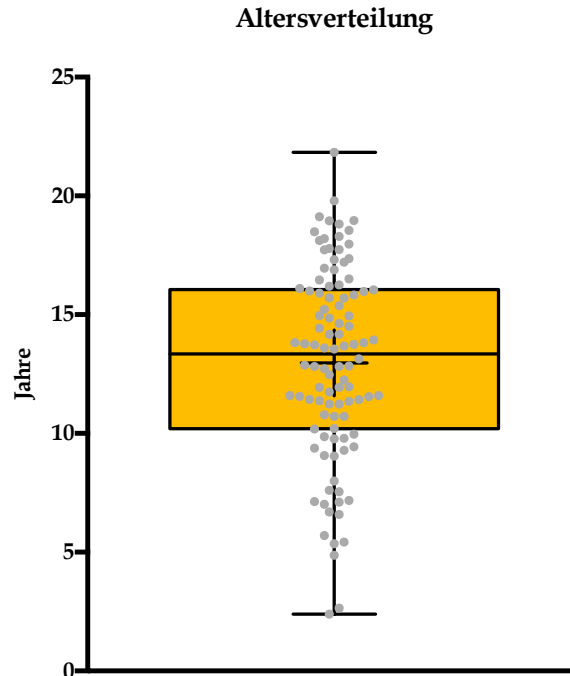


Abbildung 1: Altersverteilung der Kohorte „Hirntumor“

2.2 Ethikvotum

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen, Vorlage-Nr. 12-4966-BO, liegt vor.

2.3 Einschlusskriterien

Eine Aufnahme in die Studie „Untersuchungen zur Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Erkrankung und Therapie“ wurde allen Kindern und Jugendlichen angeboten, die an einem Malignom erkrankt waren und die intensive Therapiephase abgeschlossen hatten. Die Teilnehmer befanden sich somit in Dauertherapie oder Nachsorge.

2.4 Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte durch die Ärztinnen und Ärzte in der Hämato-onkologischen Ambulanz der Klinik für Kinderheilkunde III des Universitätsklinikums Essen.

2.5 Fragebogen

Um den Einfluss begleitender Lebensumstände auf die Knochengesundheit zu erfassen, wurde ein Eltern-Patienten-Fragebogen entwickelt.

Zur orientierenden Übersicht sind im Folgenden die erhobenen Parameter aufgelistet. Der vollständige Fragebogen ist als Anlage im Anhang zu finden (vgl. 7.4).

Es wurde Fragen zu folgenden Bereichen gestellt:

- Trink- und Ernährungsverhalten
- Bewegungs- und Sportverhalten
- Schmerzsituation
- Frakturen
- Pubertätsverlauf und Hormoneinnahme
- Nahrungsergänzungsmittel, Alkoholgenuss und Rauchen
- Selbsteinschätzung der Knochengesundheit
- Sonstige Mitteilungen

Zur einfacheren Datenerfassung wurde die Befragung elektronisch mittels Apple iPadTM durchgeführt. Der Fragebogen wurde Webbrowser-basiert ausgefüllt und die Daten wurden in eine Datenbank der kommerziell erhältlichen Software Microsoft Access[®] übertragen, deren Speicherort sich auf Rechnern des Universitätsklinikums Essen, mit den damit einhergehenden Datenschutzmaßnahmen, befindet.

2.6 Datenvalidität

Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden im Rahmen der Studie Zeiträume definiert, in denen erhobene Daten als valide betrachtet werden. Dies ist notwendig, da bei den Patienten aufgrund verschiedener Faktoren, z.B. der zum betreffenden Zeitpunkt aktuellen Erkrankungs- und Therapiesituation, nicht alle Daten zeitgleich erhoben werden konnten.

Grundlage für diese Zeiträume ist die sogenannte Knochenvisite. Hierbei handelt es sich um den Einschlusszeitpunkt, an dem in der Regel auch klinische Untersuchung und Blutentnahme zur Bestimmung von Laborparametern stattfanden.

Basierend auf dem Zeitpunkt der Knochenvisite gelten folgende Zeiträume:

- Laborwerte: Knochenvisite +/- 2 Monate
- Pubertätsstatus nach Tanner: Knochenvisite +/- 3 Monate
- Körpergröße/Körpergewicht: Knochenvisite +/- 3 Monate
- Knochenalter (linke Hand): Knochenvisite +/- 6 Monate
- Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA): Knochenvisite +/- 6 Monate

2.7 Klinische Untersuchung

Im Rahmen der Studie wurde während der klinischen Untersuchung ein besonderer Fokus auf die Faktoren gelegt, die einen Hinweis auf Knochengesundheit und Wachstumsverhalten sowie den hormonellen Status liefern können. Hierzu zählen insbesondere Körperhöhe, Körpergewicht, Pubertätsstadium nach Tanner und Klopfschmerzhaftigkeit der Wirbelsäule.

Die Körperhöhe wurde mit einem wandmontierten Stadiometer (Fa. Ulmer) gemessen, Körpergewicht mit einer geeichten Digitalwaage (Fa. Seca).

Aus diesen Daten wurde gemäß der Formel $BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körperlänge (m)}^2}$ der Body-Mass-Index (BMI) errechnet.

Die Bestimmung des Pubertätsstatus nach Tanner erfolgte durch einen erfahrenen Pädiater. Die Messung des Hodenvolumens erfolgte mithilfe eines Prader Orchidometers.

2.8 Labordiagnostische Untersuchung

Die Komplexität der beeinflussenden Prozesse des Knochenstoffwechsels macht es notwendig, zahlreiche labordiagnostische Parameter zu bestimmen. Diese können in direktem, aber auch indirektem Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel stehen (vgl. 1.2).

Da sich das Patientenkollektiv aus Kindern und Jugendlichen zwischen 2,39 und 21,38 Jahren zusammensetzt, befinden sich diese an ganz unterschiedlichen Stellen ihrer Entwicklung, was starken Einfluss auf die Aussagefähigkeit bestimmter labordiagnostischer Parameter haben kann. In solchen Fällen wurde wenn möglich, um eine Vergleichbarkeit herzustellen, der Standard Deviation Score des gemessenen Wertes berechnet (vgl. 2.11.1).

Der Übersichtlichkeit halber werden die erhobenen Laborparameter im Folgenden kommentiert in einer Tabelle aufgelistet.

Erhobener Wert	Einheit	Erhebungs-zeitpunkt ¹	Kommentar
Serum Natrium	(mmol/l)	0, 3, 12	-
Serum Phosphat	(mmol/l)	0, 3, 12	-
Serum Calcium	(mmol/l)	0, 3, 12	-
Serum Albumin	(g/dl)	0	-
Serum Kreatinin	(μmol/l)	0, 3, 12	-
Serum alkalische Phosphatase	(U/l)	0, 3, 12	-
Urin Phosphat	(mmol/l)	0	-
Urin Calcium	(mmol/l)	0	-
Urin Kreatinin	(mmol/l)	0	Benötigt zur Bestimmung der NTx sowie der Urin-Calcium-Kreatinin-Ratio.
Urin-Calcium-Kreatinin-Ratio	(mg/mg)	0, 3, 12	Urin-Calcium-Bestimmung in Relation zur Nierenfunktion. Indikator für erhöhte Osteoklastenaktivität und Knochenresorption (Risteli et al., 2012, S. 1747-1748).
Urin Natrium	(mmol/l)	0	-
Serum 1,25-OH-Vitamin D	(pg/ml)	0, 3, 12	Biologisch aktive Form des 25-OH-Vitamin D. Hormonelle Regelung des Knochen- und Mineralstoffwechsels (Risteli et al., 2012, S. 1755, 1768-1769).
Plasma Parathormon (PTH)	(pg/ml)	0, 3, 12	Hormon der Nebenschilddrüse. Hormonelle Regelung des Knochen- und Mineralstoffwechsels (Risteli et al., 2012, S. 1755-1757).
			Vorstufe des biologisch aktiven 1,25-OH-Vitamin D. Benötigt zur Evaluation des Vitamin-D-Status im Rahmen von Knochenkrankungen (Risteli et al., 2012, S. 1768-1769).
Serum 25-OH-Vitamin D	(ng/ml)	0, 3, 12	Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.

Serum Bone Alkaline Phosphatase (BAP)	(U/l)	0, 3, 12	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase. Membranständiges Enzym, welches bei der Matrix-Reifung durch Osteoblasten freigesetzt wird. Anstieg bei Knochenstoffwechselerkrankungen. Aufgrund der Membranständigkeit verzögerter Plasmaanstieg. Synthese abhängig von der 1,25-OH-Vitamin-D-Konzentration (Risteli et al., 2012, S. 1781-1782).
Urin Desoxypyridinolin	(µg/g Kreatinin)	0, 3, 12	Kollagenabbauprodukt im Knochenstoffwechsel. Erhöhte Werte z.B. bei Osteoporose, Morbus Paget und anderen Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption (Risteli et al., 2012, S. 1784-1787).
Urin N-Telopeptide (NTx)	(nmol BCE/mmol Kreatinin)	0	Kollagenabbauprodukt im Knochenstoffwechsel. Erhöhte Werte z.B. bei Osteoporose, Morbus Paget und anderen Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption (Risteli et al., 2012, S. 1784-1787).
Inhibin B	(ng/l)	0	Hormon des Ovars (Granulosazellen) und des Testis (Sertolizellen). Beeinflussung der LH- und FSH-Sekretion (Kleerekoper, 2012, S. 840; Behre et al., 2010, S. 362; Ludwig, 2010, S. 455). Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.
Serum Osteocalcin	(ng/ml)	0, 3, 12	Nicht-kollagenöses Protein im Knochenstoffwechsel. Schneller und kurzfristiger Wechsel bei verändertem Knochenumsatz (Risteli et al., 2012, S. 1782-1784).
Serum Leptin	(ng/ml)	0	Hormon des Fettgewebes. Hemmung von Appetit, Stimulation des Stoffwechsels (Kleerekoper, 2012, S. 842). Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.
Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH)	(mU/l)	0, 3, 12	Hormon der Hypophyse. Stimulation der Schilddrüsenaktivität (Kleerekoper, 2012, S. 838).
Freies T4 (fT4)	(pmol/l)	0, 3, 12	Hormon der Schilddrüse. Stimulation der Stoffwechselaktivität und des Sauerstoffverbrauchs in verschiedenen Geweben (Kleerekoper, 2012, S. 839).
Luteinisierendes Hormon (LH)	(IU/l)	0, 3, 12	Hormon der Hypophyse. Steuerung der Ovulation, Corpus luteum und Progesteronsekretion bei der Frau, Androgensekretion beim Mann (Kleerekoper, 2012, S. 838). Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.

Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)	(U/l)	0, 3, 12	Hormon der Hypophyse. Steuerung der Ovulation, Follikelreifung und Östrogensekretion bei der Frau, Spermatogenese beim Mann (Kleerekoper, 2012, S. 838). Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.
Cortisol	(nmol/l)	0	Hormon der Nebennierenrinde. Mannigfaltige Stoffwechsel-, antiinflammatorische und andere Effekte in verschiedenen Geweben (Kleerekoper, 2012, S. 839).
Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)	(µg/dl)	0	Hormon-Prekursor der Nebennierenrinde. Konvertierung zu Testosteron und Estrogen (Kleerekoper, 2012, S. 838).
Androstendion	(ng/ml)	0	Hormon-Prekursor der Nebennierenrinde. Konvertierung zu Testosteron und Estrogen (Kleerekoper, 2012, S. 838).
Serum Insulin-like Growth Factor I (IGF-I)	(ng/ml)	0, 3, 12	Hormon der Leber. Wachstumsstimulation (vgl. 1.1, 1.2.1).
Serum Testosteron	(nmol/l)	0	Hormon des Hodens. Ausbildung und Reifung der männlichen Geschlechtsmerkmale (Kleerekoper, 2012, S. 840). Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.
Serum Östradiol	(pg/ml)	0	Hormon des Ovars. Entwicklung der weiblichen Geschlechtsmerkmale, Knochenreifung (Kleerekoper, 2012, S. 840). Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.
Anti-Müller-Hormon (AMH)	(µg/l)	0	Embryologisch: Hormon der Sertoli-Zellen. Unterdrückung der Entwicklung der Müller-Gänge (Holterhus, 2010, S. 291). Adult: ggf. Marker ovarieller Tumoren (Haufla, 2010, S. 392). Bei diesem Parameter wurde bei Unterschreitung eines Schwellenwertes durch das Labor als Ergebnis „<X“ geliefert. Um eine Rechenfähigkeit herzustellen, wurde für diesen Fall der unterschrittene Wert halbiert.

*Tabelle 1: Erhobene Laborparameter
1 0: Knochenvisite, 3: Drei-Monats-Follow-up, 12: Ein-Jahres-Follow-up*

2.9 Radiologische Beurteilung

Für eine möglichst differenzierte Erfassung des Knochenzustandes der Kohorte kamen verschiedene radiologische Methoden zum Einsatz.

2.9.1 Röntgen der linken Hand – Knochenalter und Bone Health Index

Bei zahlreichen sich in der Nachsorge befindlichen Patienten wurde ein Röntgenbild der linken Hand angefertigt. Aus diesem Bild wurde zunächst manuell das Skelettalter nach Greulich und Pyle bestimmt (Greulich, Pyle, 1959).

Des Weiteren kam die Software BoneXpert (BoneXpert version 2, Visiana, Holte, Dänemark) zum Einsatz, welche automatisiert ebenfalls das Skelettalter bestimmt und außerdem über eine Messung der Kortikalisdicke und des Mineralisationsgrades dreier Metacarpalknochen einen Bone Health Index (BHI) und den Standard Deviation Score desselben errechnet (BHI-SDS) (Thodberg et al., 2010).

Die Methode wurde am Universitätsklinikum Essen untersucht und der Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) sowie der peripheral quantitative computed tomography (pQCT) gegenübergestellt. Hierbei zeigt sich eine starke Korrelation zwischen BHI sowie pQCT und DXA (Schündeln et al., 2016).

2.9.2 Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)

Bei der DXA handelt es sich um eine von der WHO empfohlene Methode zur direkten Messung der Knochendichte.

Hierbei werden die Messorte, insbesondere Lendenwirbelsäule und Hüfte, zweimal mittels Röntgenstrahlung unterschiedlicher Intensität untersucht. Aus der Differenz der absorbierten Energiemenge kann computergestützt sowohl eine Subtraktion der Weichteilbeeinflussung als auch eine Berechnung des Mineralgehaltes des Knochens vorgenommen werden, welcher in Gramm pro Quadratcentimeter (g/cm^2) beziffert wird. Zur Beurteilung wird das Messergebnis bei der Untersuchung erwachsener Patienten mit dem Referenzwert einer Kohorte junger, gesunder Erwachsener in Relation gesetzt und der sogenannte T-Score, bei dem es sich ebenfalls um einen Standard Deviation Score (SDS) handelt, berechnet (Bartl, 2014).

Bei der Untersuchung der Kinder und Jugendlichen der Kohorte mit ZNS-Tumoren wurde die direkte Knochendichtemessung mittels DXA bei einer kleineren Teilgruppe von 22 Individuen durchgeführt.

Diese Methode unterliegt bei der Untersuchung von pädiatrischen Patienten, verglichen mit Erwachsenen, verschiedenen Einschränkungen – so ist beispielsweise die Beurteilung der Knochendichte von der bereits erreichten Körperlänge des Kindes abhängig (Gordon et al., 2014).

Gemessen wurde an der Lendenwirbelsäule (LWK 1-LWK 4) im antero-posterioren Strahlengang sowie am linken Femurhals auf einem Gerät der Firma GE Healthcare (Lunar Prodigy, GE-Healthcare, Madison, WI, USA). Zur Beurteilung wurde anhand der Daten einer altersentsprechenden Referenzgruppe ein SDS, der Z-Score, berechnet (Ellis et al., 2001).

2.10 Aktenrecherche

Die Erhebung der für die Studie benötigten weiteren Daten zu Erkrankung, Therapie, Verlauf und Diagnostik erfolgte im Rahmen einer umfangreichen Aktenrecherche. Zur Strukturierung und möglichst lückenlosen Erhebung der Daten wurde eine Case-Report-Form verwendet (vgl. 7.5).

2.10.1 Allgemeines/Diagnose

Erfasst wurden zunächst die persönlichen Angaben, um eine korrekte Zuordnung der Daten sicherzustellen.

Es folgten Daten zu initialer Diagnose, Metastasierung und Tumorlokalisation sowie anthropometrische Angaben zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Knochenvisite.

2.10.2 Operative Therapie

Die Daten zur Tumorlokalisation und operativen Intervention wurden erfasst und es wurde bestimmt, ob der Tumor vollständig entfernt werden konnte und, falls nicht, wo und in welcher Art Resttumor verblieben ist.

2.10.3 Rezidiv

Falls der Patient ein Rezidiv erlitten hat, erfolgte die Erfassung zu Zeitpunkt, Körperoberfläche und Angaben zu operativer und nicht-operativer Therapie.

2.10.4 Bestrahlung

Dieser Punkt betrifft sowohl die Therapie des Primärtumors als auch des gegebenenfalls vorliegenden Rezidivs. Es werden die Art der Radiotherapie sowie die kumulative Strahlendosis der Regionen Kraniospinal, Hintere Schädelgrube und Tumorregion sowie die Körperoberfläche erfasst.

Die Strahlendosis wurde in der Energieeinheit Grey (Gy) festgehalten. Fand eine Protonentherapie statt, wurde das Energieäquivalent Cobalt Grey Equivalent (CGE) dokumentiert.

2.10.5 Chemotherapie

Für die Studie wurden nicht nur das Therapieprotokoll und die Zeiträume der Induktions- und Erhaltungstherapie dokumentiert, sondern es wurden aus der Patientenakte alle Angaben zur verwendeten Chemotherapie einschließlich Dosis, Zeitpunkt und Applikationsart erhoben.

Um die applizierte Medikamentendosis abbilden zu können, wurde die tatsächliche kumulative Dosis pro Quadratmeter Körperoberfläche für jedes der applizierten Chemotherapeutika bestimmt.

2.10.6 Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA)

Sofern eine entsprechende Untersuchung vorlag, wurden neben Zeitpunkt und Angaben zu Größe und Gewicht die in der Untersuchung bestimmten Parameter aufgenommen. Nicht in jeder Untersuchung wurden alle Einzelparameter bestimmt.

2.10.7 Röntgen linke Hand

Liegt ein Röntgenbild der linken Hand vor, wurden Datum, Skelettalter sowie Bone Health Index und Bone Health Index-SDS erfasst.

2.10.8 Pubertät/Menstruation

Dokumentation von Hodenvolumen, Pubesbehaarung und Bruststadium nach Tanner sowie Vorhandensein und Regelmäßigkeit der Menstruation zum Zeitpunkt der Knochenvisite.

2.10.9 Klopfschmerz Wirbelsäule

Vorliegen von Klopfschmerzen über der Wirbelsäule zum Zeitpunkt der Knochenvisite.

2.10.10 Medikamente aktuell

Bezieht sich auf die Verordnung von Dauermedikation zum Zeitpunkt der Knochenvisite.

2.10.11 Labor

Erfassung der Labordaten, die nicht im elektronischen Laborinformationssystem des Universitätsklinikums Essen gespeichert sind, z.B. aufgrund einer in einem externen Labor durchgeführten Analyse.

2.11 Auswertung

2.11.1 Berechnung der Standard Deviation Scores (SDS)

Bei alters-, entwicklungs- oder von weiteren Faktoren abhängigen Parametern wird, um eine Vergleichbarkeit zwischen den eingeschlossenen Individuen herzustellen, ein Standard Deviation Score berechnet. Im Folgenden werden die in der Studie berechneten und ausgewerteten SDS erläutert.

2.11.1.1 Anthropometrische SDS

Der Überbegriff Anthropometrische SDS bezieht sich auf Körperhöhe, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI).

Die erhobenen anthropometrischen Daten zu Körperhöhe und Körpergewicht werden nach dem von Cole und Green beschriebenen LMS-Verfahren (Cole, Green, 1992; Cole, 1990) aufbereitet und in eine Standardnormalverteilung überführt. Auf Basis dieser erfolgt anschließend die Berechnung des Standard Deviation Scores.

Der errechnete BMI wurde unter Heranziehung der Daten von Kromeyer-Hauschild et al. in einen SDS überführt (Kromeyer-Hauschild et al., 2001).

2.11.1.2 Pubertäts-SDS

Für die Berechnung der SDS der pubertätsrelevanten Daten, im Falle dieser Studie Pubesbehaarung, Bruststadium und Hodenvolumen, wurde eine 2001 von van Buuren veröffentlichte Methode zur Anwendung gebracht. Diese Methode erlaubt die Darstellung der kontinuierlichen Pubertätsentwicklung und ermöglicht den Vergleich von Kindern, deren Daten zu verschiedenen Alterszeitpunkten erhoben wurden (van Buuren, Ooms, 2009).

Im Rahmen der Studie erfolgte die Berechnung mithilfe der Web-Anwendung „Puberty Plot Web Application“ von van Buuren und Ooms (<http://vps.stefvanbuuren.nl/puberty/>, Zugriff am 25.06.2016). Die Anwendung berechnet den SDS von Brustentwicklung und Entwicklung der Pubesbehaarung, jeweils basierend auf dem Tanner-Stadium. Für die Berechnung des SDS des Hodenvolumens ist lediglich die Eingabe bestimmter Werte gestattet (2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 25 ml), sodass bei einer von diesem Muster abweichenden orchidometrischen Messung auf den jeweils nächsten Wert gerundet wurde.

2.11.1.3 Leptin-SDS

Die im Serum gemessenen Leptin-Werte sind stark abhängig von Geschlecht und Pubertätsentwicklung bzw. exponentiell abhängig vom Body-Mass-Index.

Die Berechnung des SDS erfolgte basierend auf den Daten von Blum et al. aus dem Jahr 1997 (Blum et al., 1997 (12)). Die Tabelle zur Berechnung findet sich im Anhang (vgl. 7.7).

2.11.1.4 IGF-1-SDS

Die Darstellung der gemessenen IGF-1-Werte geschah ebenfalls in Form eines SDS. In Abhängigkeit von Alter und Geschlecht erfolgte eine Berechnung basierend auf den Daten

von Blum und Breier (Blum, Breier, 1994) mithilfe der Software „SDS-easy“ aus dem Hause Mediagnost, Reutlingen.

2.11.2 Bone Pathology Harbinger (BPH)

Der Bone Pathology Harbinger ist ein für die Studie „Untersuchungen zur Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Erkrankung und Therapie“ entwickeltes Scoring-System, das als Indikator für die Knochengesundheit dient.

Der Score wird im weiteren Verlauf der Studie in den nächsten Jahren evaluiert und gegebenenfalls angepasst werden.

In den BPH können maximal acht erhobene Parameter einfließen. Mindestens fünf der möglichen Parameter müssen erhoben werden, um den BPH berechnen zu können. Bei pathologischem Befund des jeweiligen Parameters wird dieser mit einem Punkt bewertet.

Die Summe der Punkte wird anschließend durch die Zahl der eingeflossenen Parameter dividiert. Daraus ergibt sich eine mögliche Spannweite für den BPH von null bis eins.

Ein höherer Wert im BPH ist demnach mit einer schlechteren Knochengesundheit verknüpft.

Benötigte Parameter	Kriterium	Punkte
Urin Desoxypyridinolin (DPD) ODER Urin N-Telopeptide (NTx)	Außerhalb des altersspezifischen Referenzbereiches (über- oder unterschritten)	1
Serum Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) ODER Serum Alkalische Phosphatase (AP)	Außerhalb des altersspezifischen Referenzbereiches (über- oder unterschritten)	1
Serum Osteocalcin (OC)	Außerhalb des altersspezifischen Referenzbereiches (über- oder unterschritten)	1
Urin-Calcium-Kreatinin-Ratio	Altersabhängiger unterer Grenzwert unterschritten	1
Plasma Parathormon (PTH)	> 65 pg/ml	1
Fracture Score (CFSC)	> 0	1

DXA Z-Score			
	UND	DXA Z-Score ≤ -2 WENN HTSDS ≥ -2	1
HTSDS			
Anamnestisch Rücken- oder Knie-schmerzen			
	ODER	ja	1
Anamnestisch Schmerzen beim Sport			

Tabelle 2: Parameter und Beurteilungskriterien zur Erhebung des Bone Pathology Harbinger (BPH). Laborparameter: vgl. 2.8, Klinische Untersuchung vgl. 2.7, Anamnese/Fragebogen vgl. 2.5.

2.11.3 Clinical Fracture Score (CFSC)

Der Clinical Fracture Score ist ein für die Studie „Untersuchungen zur Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Erkrankung und Therapie“ entwickeltes Bewertungssystem, welches auf Zahl und Art der Frakturen des Patienten basiert und u.a. zur Berechnung des Bone Pathology Harbinger (BPH) benötigt wird. Er kann ganzzahlige Werte zwischen null und zwei annehmen.

Berücksichtigt werden alle Frakturen in dem Zeitraum seit einem Jahr vor Erstdiagnose der malignen Erkrankung.

Fraktur	Kriterium	Punkte
Wirbelsäule/Wirbelkörper	Jedwede Form und Zahl	1
Lange Röhrenknochen	≥ 2 Frakturen	1
Sonstige	Unabhängig von Lokalisation und Zahl	0

Tabelle 3: Parameter und Beurteilungskriterien zur Erhebung des Clinical Fracture Scores (CFSC)

Ein Sonderfall ist die Fraktur eines langen Röhrenknochens und eines Wirbelkörpers – hierfür wird der CFSC ebenfalls mit zwei Punkten bewertet.

2.11.4 Experteneinschätzung der Knochengesundheit

Um eine BPH-unabhängige Beurteilung der Knochengesundheit der Patienten im Kollektiv zu erhalten, wurde durch einen Experten für pädiatrische Knochenerkrankungen ein Kriterienkatalog für die Einteilung der skeletalen Situation der Patienten erarbeitet. Für die Beurteilung wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- Laborparameter: Phosphat i.S., Calcium i.S., AP i.S., Knochenspezifische AP i.S., Calcium-Kreatinin-Ratio i.U., Desoxypyridinolin i.U., N-Telopeptide i.U., Osteocalcin
- Hormonstatus: 1,25-OH-Vitamin D, 25-OH-Vitamin D i.S., Parathormon (PTH)
- Bildgebung: Bone Health Index (SDS), DXA Z-Score
- Anthropometrische Daten: Größe (SDS), Alter
- Pubertätsentwicklung
- Frakturen (Anamnese)
- Fragebogen: Rückenschmerzen, Knieschmerzen/Schmerzen bei physischer Aktivität

Es erfolgte eine Einteilung in folgende Kategorien:

Kategorie	Erläuterung
0	Knochengesund
1	Eher knochengesund
2	Nicht zuordenbar
3	Eher knochenkrank
4	Knochenkrank
5	Vorliegen von Osteonekrosen
6	Unzureichende Datenlage

Tabelle 4: Kategorisierung der Experteneinschätzung zur Knochengesundheit

2.11.5 Einteilung der Tumorlokalisation und Abstand zu hypophysären Strukturen

Um die in den diagnostischen Unterlagen und Operationsberichten vorliegenden Angaben zur Tumorlokalisation zu vereinheitlichen und vergleichbar zu machen, wurde die anatomische Einteilung der Hirnregionen nach Trepel herangezogen (Trepel, 2012; vgl. 7.6) und die diagnostizierte Tumorlokalisation in diese Einteilung übertragen.

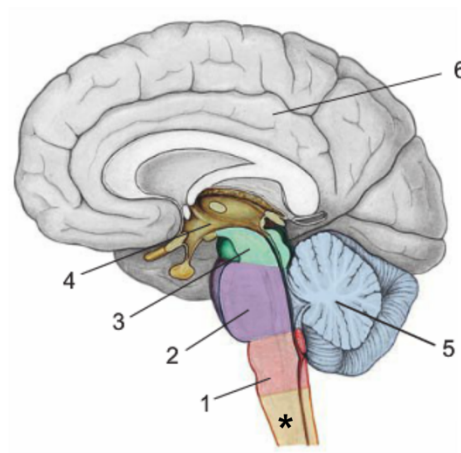


Abbildung 2: Darstellung der Hirnregionen nach Trepel.

1 Medulla oblongata, 2 Pons, 3 Mesencephalon, 4 Diencephalon, 5 Cerebellum, 6 Telencephalon, * Medulla spinalis, Quelle: Trepel, 2012

Des Weiteren wurde für die Beurteilung einer möglichen Beeinträchtigung der hormonellen Achsen durch die Tumorlokalisation erfasst, ob der Tumor nahe der Hypothalamus- oder Hypophysenregion lokalisiert ist. Folgende Tumorlokalisationen werden als „hypophysennah“ bewertet:

- Sella turcica
- Stammganglien
- Thalamus
- Boden des 3. Ventrikel
- Chiasma opticum

2.11.6 Bestimmung kumulativer Dosisapplikationen in der Chemotherapie und Berechnung von Äquivalenzdosen

Für die Erhebung der kumulativ applizierten Chemotherapeutika wurden die Therapieprotokolle der jeweiligen Patienten überprüft. Es wurden die gesichert verabreichten Medikamente in mg/m² Körperoberfläche (KOF) sowie die zum Therapiezeitpunkt errechnete und dokumentierte KOF erfasst.

Für die Stoffgruppe der Anthrazykline wurde neben den Einzelsubstanzen die Summe aller applizierten Anthrazykline, bezogen auf die Referenzsubstanz Doxorubicin, berechnet. Folgende Referenzwerte wurden bei der Berechnung der Summe herangezogen (Children's Oncology Group, 2008):

- Daunorubicin: Multiplikator 0,8333
- Doxorubicin: Multiplikator 1
- Idarubicin: Multiplikator 5
- Mitoxantron: Multiplikator 4

2.11.7 Hormonelle Erkrankungen

Bei der Beurteilung des endokrinen Systems der Patienten wurde das Augenmerk auf die folgenden fünf Achsen gelegt:

Achse	Hormon/Laborwert	Anatomische Strukturen
Thyreotrope Achse	TSH, fT4, Autoantikörper	Adenohypophyse, Gl. thyroidea
Gonadotrope Achse	LH, FSH, Testosteron, Östadiol, AMH, Inhibin B	Adenohypophyse, Gonaden
Corticotrope Achse	ACTH, Cortisol, DHEAS, Androstendion	Adenohypophyse, Gl. suprarenalis
Somatotrope Achse	IGF-1, IGFBP3	Adenohypophyse
Wasser-Elektrolyt-Haushalt	ADH, Serum Natrium	Neurohypophyse

Tabelle 5: In der Studie beleuchtete endokrinologische Achsen

Aufgrund der klinischen und laborchemischen Ergebnisse wurde eine Einteilung in die nachfolgenden Gruppen vorgenommen:

Achse	Einteilungen
Thyreotrope Achse	<ul style="list-style-type: none"> - keine Erkrankung - zentrale Hypothyreose - V.a. zentrale Hypothyreose - Autoimmunthyreoiditis
Gonadotrope Achse	<ul style="list-style-type: none"> - keine Erkrankung - zentraler Hypogonadismus - V.a. zentralen Hypogonadismus - hypergonadotroper Hypogonadismus - Pubertas tarda - Entwicklungsbeschleunigung - Pubertas praecox
Corticotrope Achse	<ul style="list-style-type: none"> - keine Erkrankung - zentraler Hypocortisolismus - V.a. Hypocortisolismus
Somatotrope Achse	<ul style="list-style-type: none"> - keine Erkrankung - Wachstumshormon-(GH-)Mangel - V.a. GH-Mangel - isolierter Kleinwuchs
Wasser-Elektrolythaushalt	<ul style="list-style-type: none"> - keine Erkrankung - Diabetes insipidus

Tabelle 6: Einteilung der endokrinologischen Diagnosen nach betroffener Achse

Für die statistische Auswertung (vgl. 3.6) wurden die vorgenannten Gruppen weiter zusammengefasst. Es wurden jeweils die Klassifizierungen „nicht beeinträchtigt“ (entspricht „keine Erkrankung“) und „beeinträchtigt“ (entspricht allen übrigen Gruppen) gebildet.

2.12 Statistische Analysen

Für die statistische Analyse der erfassten Daten wurde die kommerziell erhältliche Software Graphpad PRISM Version 6 (Graphpad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) für Macintosh eingesetzt. Vorbereitende Arbeiten wurden mit der kommerziell erhältlichen Software Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) für Macintosh durchgeführt.

2.12.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde bei allen Parametern, sofern anwendbar,

- die Zahl der vorhandenen Werte (N)
- Median
- statistisches Mittel
- Spannweite (Minimum – Maximum)
- Standardabweichung

berechnet. Des Weiteren wurde ein Shapiro-Wilk-Normalitätstest durchgeführt (Altman, 1999).

Für solche Parameter, die eine Häufigkeitsverteilung anzeigen, wurde die Häufigkeit der Verteilung bestimmt und als Ganzzahl (N) sowie als prozentualer Anteil von der Zahl N der Patienten, bei welchen der entsprechende Parameter erfasst wurde, angegeben.

2.12.2 Varianzanalysen

Zur Untersuchung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Gruppen wurde der parameterfreie Rangfolgentest „Mann-Whitney-U“ (auch: „Wilcoxon-Mann-Whitney-Test“) herangezogen. Dieser Test arbeitet mit der Nullhypothese, dass die Verteilung in beiden untersuchten Gruppen identisch ist. Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 5\%$ festgelegt (GraphPad Software, 2015 (34)).

Sollten mehr als zwei Gruppen untersucht werden, wurde der für multiples Testen korrigierte Rangfolgentest „Kruskal-Wallis-Test“ durchgeführt. Dieser Test arbeitet ebenfalls mit der Nullhypothese der identischen Wertedistribution in den untersuchten Gruppen, erlaubt jedoch die Untersuchung von mehr als zwei Gruppen. Das Signifikanzniveau wurde auch hier bei $\alpha = 5\%$ festgelegt (GraphPad Software, 2015(35)).

2.12.3 Korrelationen

Für die Untersuchung der Korrelation zweier Variablen wurden, unter Berücksichtigung des Ergebnisses des Shapiro-Wilk-Normalitätstests der untersuchten Variablen, sowohl Pearson-Korrelationen als auch Spearman-Rangfolgekorrelationen durchgeführt (GraphPad Software, 2015(33)). Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 5\%$ festgelegt.

3. E R G E B N I S S E

Eine tabellarische Übersicht ausgewählter Ergebnisse der erhobenen Daten und Parameter findet sich in Abschnitt 0. Im Folgenden werden einzelne Aspekte herausgegriffen und beschrieben.

Für eine vereinfachte Darstellung wird zunächst der Mittelwert angeführt, gefolgt von Standardabweichung und Median in Klammern, gemäß folgendem Beispiel: Mittelwert (+/- Standardabweichung (Median)). Alternativ findet eine Angabe prozentualer Werte statt.

Bei der Untersuchung verschiedener die Knochengesundheit potenziell beeinflussender Faktoren wurde in den meisten Fällen der in der Studie als Messinstrument verwendete Bone Pathology Harbinger (BPH) (vgl. 2.11.2) in Bezug auf den jeweils untersuchten Faktor beleuchtet.

3.1 Deskriptive Statistik

3.1.1 Diagnose und Erkrankung

Das durchschnittliche Patientenalter bei Erstdiagnose lag bei 8,66 (+/- 4,13 (8,75)) Jahren. Der jüngste Proband war 2 Tage, der älteste 17,46 Jahre alt (vgl. 7.8.1). 46% der Patienten sind weiblich, 54% männlich.

Die drei häufigsten Tumorentitäten waren die Astrozytome (42,2%), Medulloblastome (17,7%) und die Ependymome (11,8%).

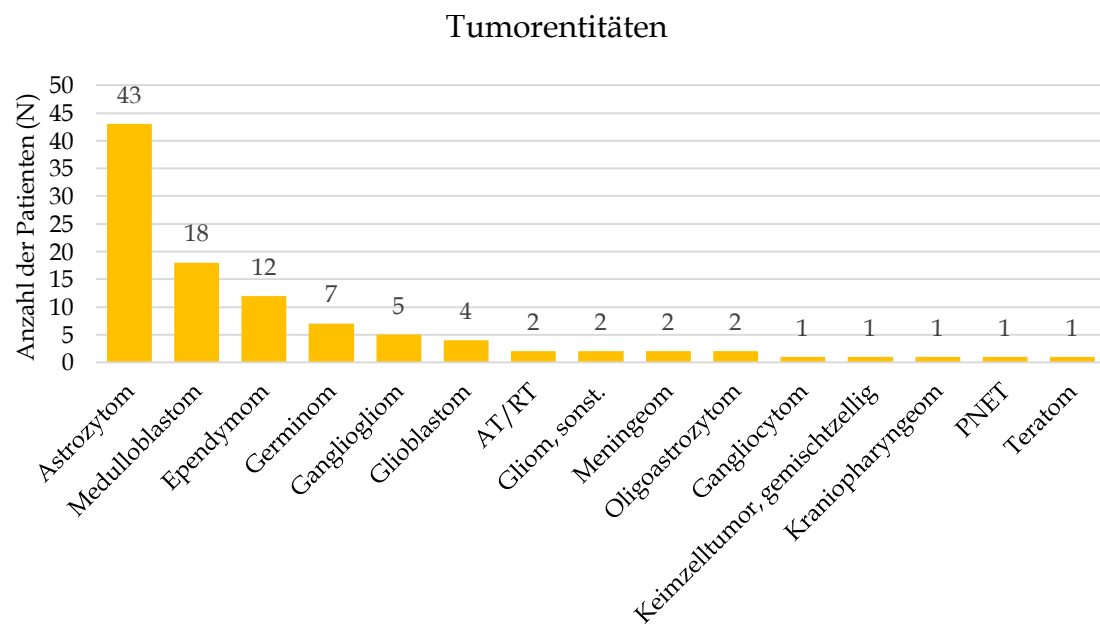


Abbildung 3: Häufigkeiten der Diagnosen

Eine WHO-Graduierung lag nur bei 94 von 102 eingeschlossenen Patienten vor:

WHO-Grad	Anteil der Fälle
I	46,8%
II	14,9%
III	11,7%
IV	26,6%

Tabelle 7: Übersicht über die Verteilung der WHO-Graduierungen

In den meisten Fällen lag keine Metastasierung vor (83,2%) (vgl. 7.8.1).

Die mit Abstand häufigste Tumorlokalisation war das Cerebellum mit 39,2%, gefolgt von Telencephalon und Diencephalon. In der untersuchten Kohorte traten 34,9% der Astrozytome und 100% der Medulloblastome cerebellär auf.

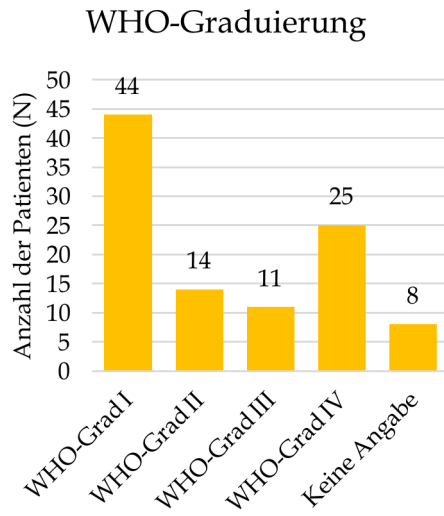


Abbildung 4: Häufigkeiten der WHO-Graduierung

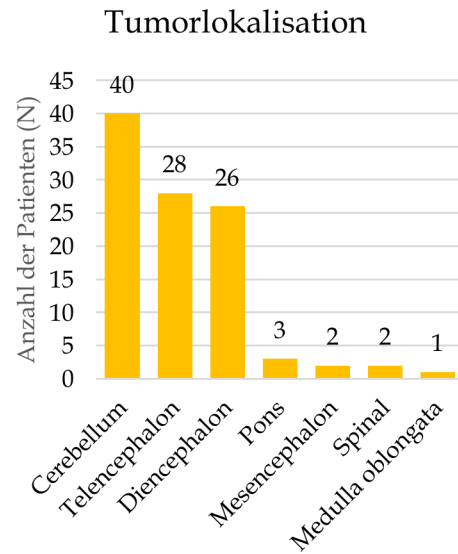


Abbildung 5: Häufigkeiten der Tumorlokalisation

Des Weiteren wurden 29,4% der Tumoren gemäß ihrer Lokalisation (vgl. 2.11.5) als „hypo-physennah“ eingestuft.

3.1.2 Therapie

Das dominierende Therapiekonzept in der Kohorte war die operative Resektion des Tumors, die bei 82,4% der Fälle vorgenommen wurde – für 40,5% der operierten Patienten war dies die ausschließliche Therapie. In 42,9% der Fälle schloss sich für die Patienten eine kombinierte Radiochemotherapie an, bei wenigen weiteren Fällen nur eine Radio- oder Chemotherapie.

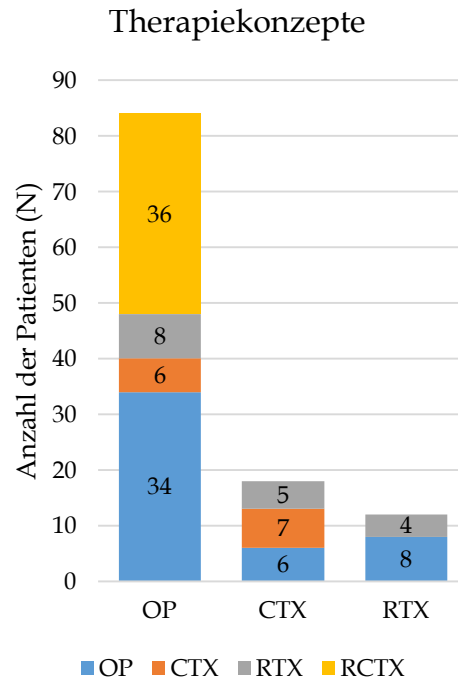


Abbildung 6: Therapiekonzepte im Überblick

3.1.3 Knochenvisite

Die Knochenvisite fand im Mittel 4,32 (+/- 3,03 (3,57)) Jahre nach der Erstdiagnose statt. Zum Zeitpunkt der Knochenvisite waren die Patienten im Mittel 12,97 (+/- 4,06 (13,35)) Jahre alt.

5 der 102 eingeschlossenen Individuen waren zum Zeitpunkt der Datenauswertung bereits gestorben.

Der altersbezogene Körperhöhen-SDS der Kohorte lag bei -0,53 (+/- 1,2 (-0,51)).

Der Standard Deviation Score des BMI lag im Mittel bei 0,72 (+/- 1,31 (0,78)) zur Knochenvisite und bei 0 (+/- 1,32 (-0,07)) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose.

Bei den Erhebungen zum Skelettzustand zeigte sich beim Röntgen der linken Hand, dass der bei 50,9% (N = 52) der Kinder bestimmte Bone Health Index SDS bei durchschnittlich -0,62 (+/- 1,44 (-0,63)) lag. 21,2% (N = 11) hatten einen BHI-SDS ≤ -1 , 17,3% (N = 9) einen pathologischen Wert ≤ -2 .

Die bei 27,3% (N = 22) der Patienten vorliegende DXA-Untersuchung erbrachte einen Z-Score von -0,67 (+/- 1,2 (-0,9)).

Bei 31,8% (N = 7) lag der Z-Score bei ≤ -1 , bei 9,1% (N = 2) im pathologischen Bereich ≤ -2 .

Die Parameter der Pubertätsentwicklung lagen innerhalb einer Standardabweichung. So beträgt der SDS der Pubesbehaarung -0,36 (+/- 1,00 (-0,12)), der SDS des Bruststadiums bzw. des Hodenvolumens -0,48 (+/- 1,20 (-0,29)).

Bei der Betrachtung des Endokriniums der Patienten fiel auf, dass bei über 50% hormonelle Beeinträchtigungen bestanden. Bei etwa 20% der Patienten lagen Einschränkungen einer endokrinologischen Achse vor. Bei über 30% der Patienten waren zwei oder mehr Achsen betroffen (vgl. 7.8.5).

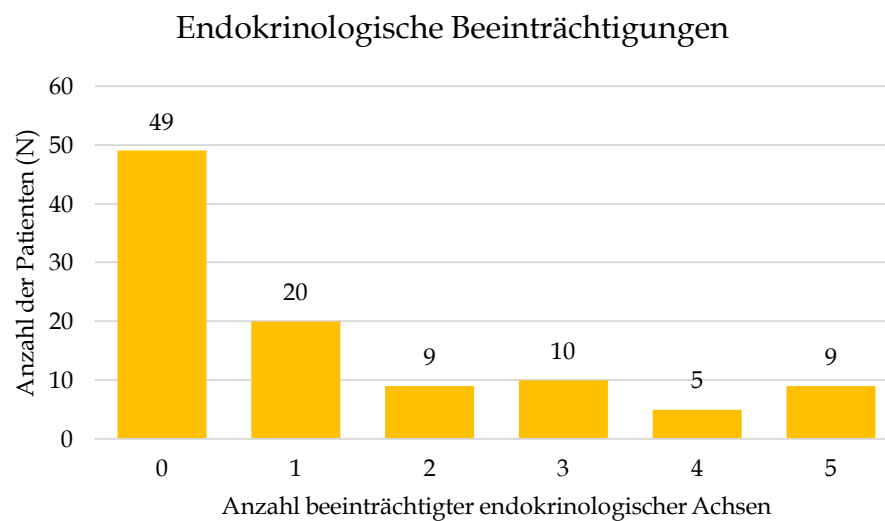


Abbildung 7: Verteilung der Anzahl der endokrinologischen Beeinträchtigungen

Besonders häufig waren der thyreotrope Regelkreis (zentrale Hypothyreose: 25,5%), die GH-IGF1-Achse (GH-Mangel: 19,8%, Va. GH-Mangel: 17,8%) und die Regulierung der Sexualhormone (zentraler Hypogonadismus: 9,8%) betroffen (vgl. 7.8.5).

3.2 Experteneinschätzung der Knochengesundheit und der Bone Pathology Harbinger (BPH) als Messinstrument

Anhand der in 2.11.4 dargelegten Vorgehensweise wurde die Knochengesundheit der Patienten bestimmt:

Einteilung	N	%	BPH liegt vor (%)
Knochengesund	13	12,7%	100,0%
Eher knochengesund	13	12,7%	100,0%
Nicht zuordenbar	32	31,4%	90,6%
Eher knochenkrank	21	20,6%	95,2%
Knochenkrank	7	6,9%	85,7%
Osteonekrosen	0	0,0%	-
Unzureichende Datenlage	16	15,7%	18,8%

Tabelle 8: Ergebnisse der Experteneinschätzung der Knochengesundheit

Die Werte des BPH unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen „Knochengesund“ und „Knochenkrank“ ($P = 0,02$; Mann-Whitney-Test).

Bei Zusammenlegung der Gruppen „Knochengesund“ und „Eher knochengesund“ sowie der Gruppen „Knochenkrank“ und „Eher knochenkrank“ zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied in den BPH-Werten ($P < 0,0001$). Hierbei lag der mittlere BPH bei den knochenkranken und eher knochenkranken Patienten mit 0,21 höher als bei den knochengesunden (0,05) (vgl. Tabelle 9).

Einteilung	N	BPH Mittel	BPH Median	BPH +/- Standardabweichung	BPH Spannweite
Knochengesund & eher knochengesund	26	0,05	0,0	0,08	0 – 0,2
Knochenkrank & eher knochenkrank	26	0,21	0,17	0,16	0 – 0,5
Nicht zuordenbar	29	0,14	0,17	0,1	0 – 0,33
Unzureichende Datenlage	3	0,2	0,2	0	0,2 – 0,2

Tabelle 9: BPH in Hinblick auf die Experteneinschätzung der Knochengesundheit nach Zusammenlegung der Gruppen (vgl. auch Abbildung 8).

Die Gruppe „Osteonekrosen“ ist nicht dargestellt, da keine Patienten in diese Gruppe eingeteilt wurden.

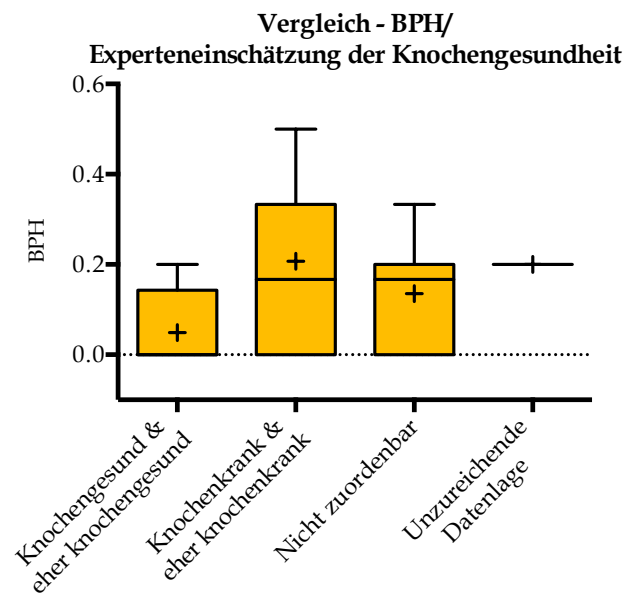


Abbildung 8: BPH in Bezug auf die Experteneinschätzung der Knochengesundheit.
Die Gruppe „Osteonekrosen“ ist nicht dargestellt, da keine Patienten in diese Gruppe eingeteilt wurden.
Die Darstellung der Gruppe „Unzureichende Datenlage“ ist der Tatsache geschuldet, dass bei nur 3 von 16 in diese Gruppe eingeteilten Patienten ein BPH bestimmt werden konnte.

3.3 Knochengesundheit im Hinblick auf Tumorlokalisation, Malignität und Rezidive

Die Tumorlokalisation offenbarte keinen signifikanten Einfluss auf den BPH. In einer Kruskal-Wallis-Testung der Gruppen Cerebellum, Diencephalon, Mesencephalon und Telencephalon zeigte sich ein angenäherter P-Wert von 0,5. Die anderen Gruppen konnten aufgrund nicht ausreichender Fallzahlen oder nicht vorhandener BPH-Berechnung nicht beleuchtet werden.

Ähnlich verhielt es sich bei den Gruppen der hypophysennahen und nicht hypophysennahen Tumorlokalisationen. Eine Mann-Whitney-Testung der beiden Gruppen ergab keinen signifikanten Unterschied. Dennoch fällt auf, dass der Mittelwert des BPH in der Gruppe der hypophysennah lokalisierten Tumoren etwa 30% höher ausfällt.

Attribut	N	BPH Mittel	BPH Median	BPH +/- Standardabweichung	BPH Spannweite
Hypophysennah ja	25	0,17	0,17	0,14	0 - 0,5
Hypophysennah nein	59	0,12	0,14	0,12	0 - 0,5

Tabelle 10: BPH in Hinblick auf eine hypophysennahe Tumorlokalisation

Bei der Betrachtung der Tumormalignität zeigte sich in der für multiple Testungen korrigierten Kruskal-Wallis-Testung kein signifikanter Unterschied des BPH.

Ein Vergleich der Patientengruppe, die ein oder mehrere Rezidive der Grunderkrankung erlitt, mit der Gruppe derer, bei denen kein Rezidiv vorlag, brachte keinen signifikanten Unterschied in der Knochengesundheit ($P = 0,99$).

3.4 Knochengesundheit in Hinblick auf Therapieverfahren

Bei der Betrachtung der Therapieverfahren zeigte sich der im Mittel höchste BPH bei der Kombinationstherapie mittels operativer Resektion und Chemotherapie. Insgesamt waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Therapiekombinationen jedoch nicht signifikant ($P = 0,204$).

Die Knochengesundheit (BPH) bei bestrahlten Patienten war im Vergleich zu den nicht bestrahlten nicht signifikant unterschiedlich ($P = 0,08$), auch wenn hier zu bemerken ist, dass der BPH der Gruppe „Strahlentherapie ja“ 66,9% höher ausfällt.

Die Fraktionierung der Radiotherapie hatte keine signifikante Auswirkung auf den BPH.

Bei der Untersuchung der eingesetzten Substanzen im Rahmen der Chemotherapie sticht die Substanz Vincristin hervor. Insgesamt haben 41 der 102 Patienten die Substanz im Rahmen ihrer Chemotherapie erhalten.

Im Gegensatz zu allen übrigen Substanzen ergibt sich in einer Spearman-Korrelation ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Vincristin-Dosierung und dem BPH ($P = 0,003$, $r = 0,53$).

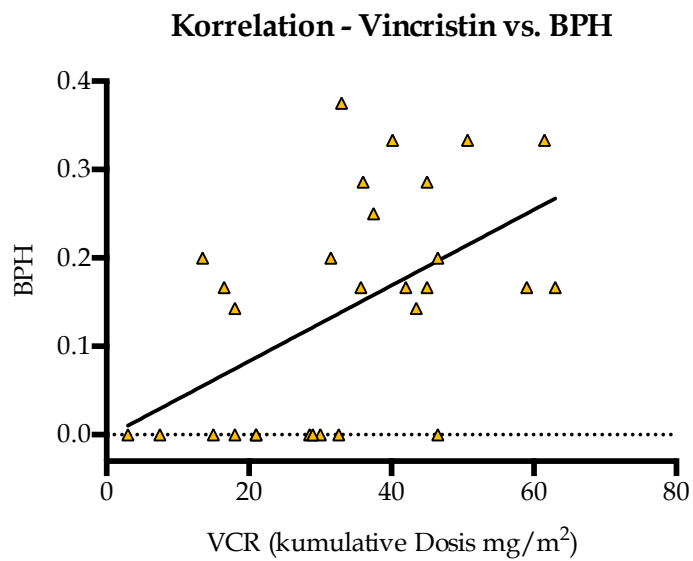


Abbildung 9: Korrelation Vincristin und BPH

Die Dauer der Chemotherapie zeigt keine Korrelation mit dem BPH.

3.5 Knochengesundheit in Hinblick auf körperliche Aktivität

Eine signifikante negative Korrelation offenbarte sich zwischen BPH und der Anzahl der Sporttage pro Woche bzw. Sportstunden pro Woche.

	Signifikant?	P	r
BPH vs. Sporttage pro Woche	Ja	0,002	-0,335
BPH vs. Sportstunden pro Woche	Ja	0,031	-0,245

Tabelle 11: Spearman-Korrelation Sporttage und Sportstunden pro Woche gegen BPH

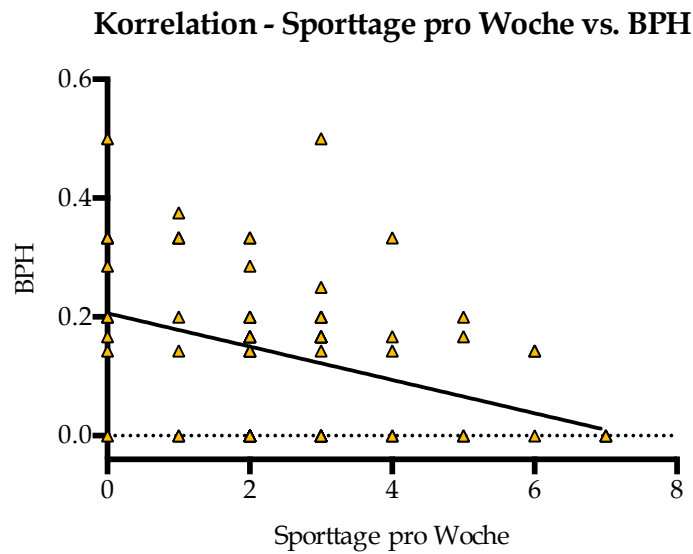


Abbildung 10: Spearman-Korrelation Sporttage pro Woche gegen BPH

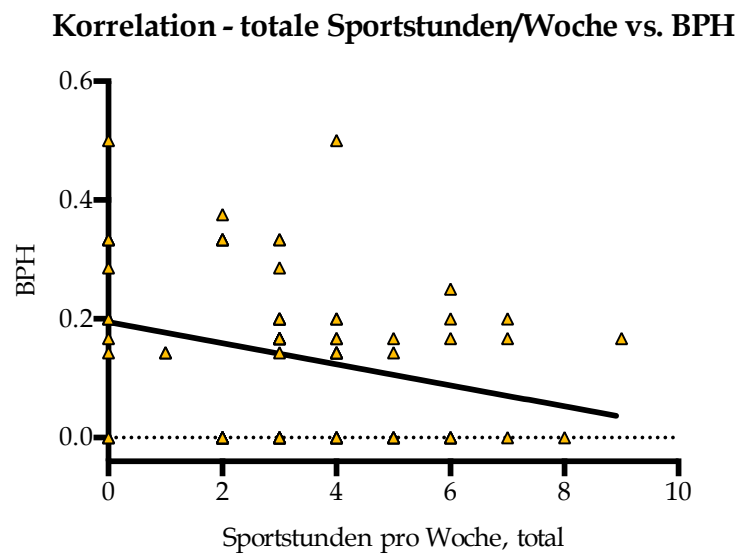


Abbildung 11: Spearman-Korrelation Sportstunden pro Woche gegen BPH

Ein Vergleich des BPH in Bezug auf die Regelmäßigkeit der sportlichen Aktivität sowie die derzeitige körperliche Aktivität lieferte zudem einen signifikanten Unterschied in Hinsicht auf die Regelmäßigkeit.

ERGEBNISSE

	N	BPH Mittel	BPH Median	BPH +/- Standard-a- weichung	BPH Spann- weite
Sport regelmäßig nein	11	0,23	0,2	0,15	0 - 0,5
Sport regelmäßig ja	70	0,12	0,14	0,12	0 - 0,5
Ich kann zurzeit nicht herumlaufen	7	0,17	0,17	0,1	0 - 0,33
Ich bin weniger als drei Stunden auf den Beinen	13	0,13	0,14	0,14	0 - 0,33
Ich bin mehr als drei Stunden auf den Beinen	64	0,12	0,14	0,13	0 - 0,5

Tabelle 12: BPH in Hinblick auf die körperliche Aktivität

	Mann-Whitney		Kruskal-Wallis	
	Signifikant?	P	Signifikant?	P
Sport regelmäßig ja vs. nein	Ja	0,018	-	-
Ich kann zurzeit nicht herumlaufen vs. Ich bin weniger als drei Stunden auf den Beinen vs. Ich bin mehr als drei Stunden auf den Bei- nen	-	-	Nein	0,545

Tabelle 13: Vergleich des BPH der verschiedenen Gruppen nach der körperlichen Aktivität

Besonderes Augenmerk wurde nach den in 3.4 dargelegten Ergebnissen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der kumulativen Vincristin-(VCR-)Dosierung und der körperlichen Aktivität gelegt.

Bei Neugruppierung der Patienten in die Gruppen „VCR-Therapie ja“ und „VCR-Therapie nein“ zeigten sich signifikant weniger „Sporttage pro Woche“ in der Gruppe, die mit Vincristin behandelt worden war.

	N	Mittel	Median	+/- Standard- abweichung	Spann- weite
Sporttage pro Woche, Gruppe VCR ja	33	2	2	1,4	0 - 7
Sporttage pro Woche, Gruppe VCR nein	54	2,7	3	1,8	0 - 7

Sportstunden pro Woche, Gruppe VCR ja	34	2,8	3	1,6	0 - 6
Sportstunden pro Woche, Gruppe VCR nein	53	3,4	3	2,3	0 - 9

Tabelle 14: Sportaktivitäten der Gruppen „VCR-Therapie ja“ und „VCR-Therapie nein“ im Vergleich

	Mann-Whitney	
	Signifikant?	P
Sporttage pro Woche, Gruppe VCR nein vs. Sporttage pro Woche, Gruppe VCR ja	Ja	0,044
Sportstunden pro Woche, Gruppe VCR nein vs. Sportstunden pro Woche, Gruppe VCR ja	Nein	0,249

Tabelle 15: Mann-Whitney-Testung der sportlichen Aktivitäten der VCR-Therapiegruppen

3.6 Beeinträchtigung des Endokriniums und Knochengesundheit

Für die Untersuchung eines möglichen Zusammenhanges zwischen hormonellen Beeinträchtigungen und Knochengesundheit wurden die Gruppen „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“ in Bezug auf die Beeinträchtigung einer endokrinen Achse gebildet (vgl. 2.11.7). Anschließend wurden diese Gruppen hinsichtlich des BPH verglichen.

Hierbei zeigte sich, nichtsignifikant, dass der Mittelwert des BPH der Gruppen mit der beeinträchtigten Achse durchschnittlich etwa 29% höher ausfiel als die Gruppe mit nicht beeinträchtigter Achse (vgl. Abbildung 12).

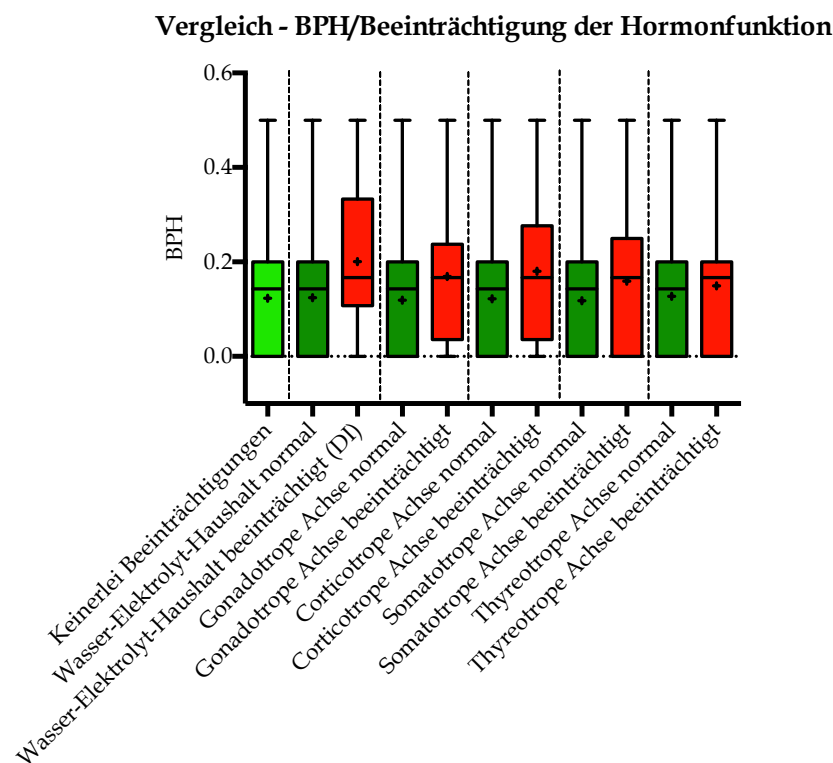


Abbildung 12: BPH der Gruppen „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“ der endokrinen Achsen im Vergleich

	N	BPH Mittel	BPH Median	BPH +/- Standardabweichung	BPH Spannweite
Thyreotrope Achse normal	61	0,13	0,14	0,13	0 - 0,5
Thyreotrope Achse beeinträchtigt	23	0,15	0,17	0,14	0 - 0,5
Wasser-Elektrolyt-Haushalt normal	74	0,12	0,14	0,13	0 - 0,5
Wasser-Elektrolyt-Haushalt beeinträchtigt (Diabetes insipidus)	10	0,20	0,17	0,15	0 - 0,5
Gonadotrope Achse normal	60	0,12	0,14	0,13	0 - 0,5
Gonadotrope Achse beeinträchtigt	24	0,17	0,17	0,13	0 - 0,5
Corticotrope Achse normal	68	0,12	0,14	0,13	0 - 0,5
Corticotrope Achse beeinträchtigt	16	0,18	0,17	0,14	0 - 0,5
Somatotrope Achse normal	53	0,12	0,14	0,13	0 - 0,5
Somatotrope Achse beeinträchtigt	31	0,16	0,17	0,14	0 - 0,5

Tabelle 16: BPH der Gruppen „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“ der verschiedenen endokrinen Achsen im Vergleich

Bei Patienten mit hypophysennaher Tumorlokalisation lag in 76,7% eine Beeinträchtigung mindestens einer hormonellen Achse vor, bei nicht hypophysennaher Lokalisation war dies nur bei 41,7% der Fall.

In der Gruppe mit hypophysennahen Tumoren („Tumorlokalisation hypophysennah ja“) finden sich zudem signifikant häufiger multiple (zwei und mehr) Ausfälle endokriner Achsen als in der Gruppe mit Tumoren, die als nicht hypophysennah klassifiziert wurden ($P < 0,0001$).

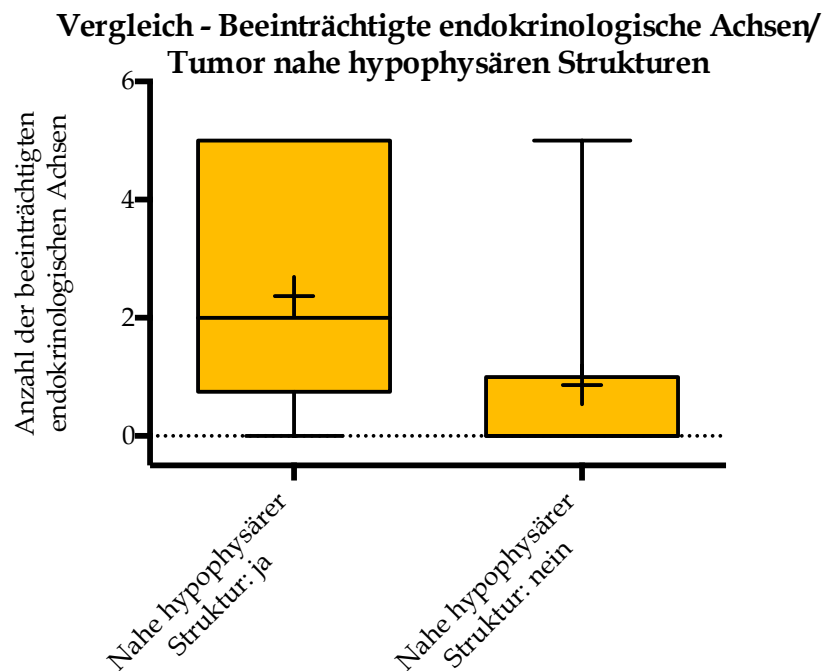


Abbildung 13: Anzahl der beeinträchtigten endokrinologischen Achsen in Bezug auf Tumorlokalisation nahe hypophysären Strukturen

Ebenso verhält es sich für die Zahl der beeinträchtigten hormonellen Achsen im Vergleich der Gruppen „Radiotherapie ja“ und „Radiotherapie nein“. Hier liegt ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten der bestrahlten Patienten vor ($P < 0,0001$). 78% der bestrahlten Patienten litten unter der Beeinträchtigung von einer oder mehr hormonellen Achsen – bei den nicht bestrahlten ist dies nur bei 24% der Fall.

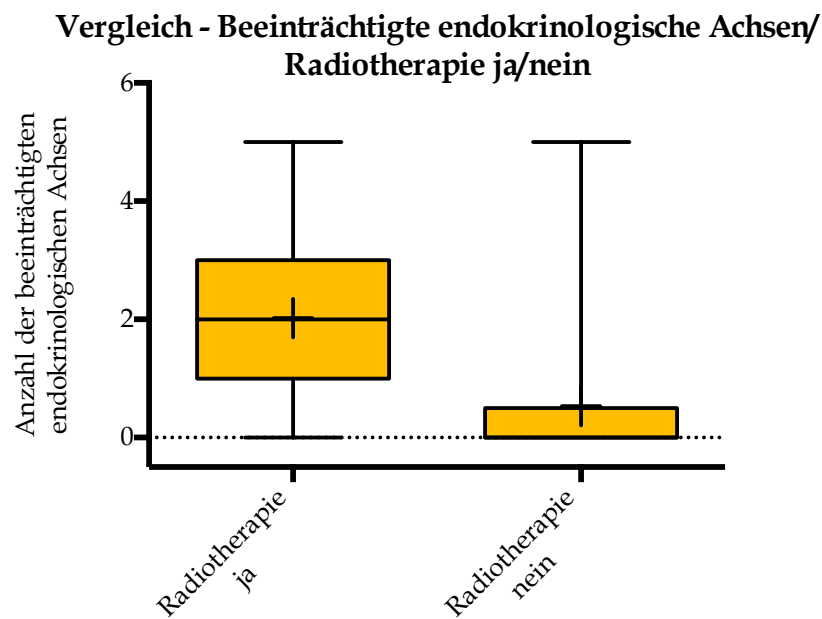


Abbildung 14: Anzahl der beeinträchtigten endokrinologischen Achsen in Bezug auf stattgefundene Radiotherapie

Der Serum-Natriumspiegel zum Zeitpunkt der Knochenvisite zeigte keinen Zusammenhang mit dem BPH (Spearman: $P = 0,3$, $r = -0,12$; Pearson: $P = 0,4$, $r = -0,1$).

3.6.1 Nicht diagnostizierte hormonelle Störungen

Wie in Abschnitt 2.11.7 beschrieben, wurden Patienten, bei denen aufgrund der klinischen und laborchemischen Daten der Verdacht auf das Vorliegen einer bisher nicht diagnostizierten Störung einer hormonellen Achse bestand, der Einteilung „Verdacht auf [...]“ („V.a. [...]“) zugeordnet.

Störung	N	%
V.a. zentrale Hypothyreose	1	0,98
V.a. zentralen Hypogonadismus	0	0,00
V.a. Hypocortisolismus	2	1,96
V.a. GH-Mangel	18	17,82

Tabelle 17: Bisher nicht diagnostizierte hormonelle Störungen. Bezugsgröße der prozentualen Angabe ist die Zahl der Patienten, bei denen eine Information zu der jeweiligen hormonellen Achse vorliegt.

4. DISKUSSION

4.1 Allgemeines

Die überwältigenden Verbesserungen der Therapieprotokolle und die damit einhergehenden verbesserten Überlebenswahrscheinlichkeiten von Kindern und Jugendlichen mit einer Krebserkrankung haben mit der Zeit zur Entstehung eines neuen Patientenkollektivs, der sogenannten „Überlebenden einer Krebserkrankung im Kindesalter“, geführt. Diese Patienten leiden häufig an tumor- oder therapiebedingten Spätfolgen die, in Bezug auf das hormonelle System, aufgrund der schleichenden Entwicklung häufig erst spät diagnostiziert werden. Es existiert eine wachsende Zahl von Untersuchungen, die sich mit diesen Spätfolgen einer kindlichen Krebserkrankung auseinandersetzen. Aus den Arbeiten, welche Art, Schwere und Häufigkeit von Spätfolgen in der Gesamtheit aller kindlichen malignen Erkrankungen aufzeigen, sind bereits konkrete Ergebnisse und Handlungsanweisungen für die behandelnden Mediziner wie die Long-Term Follow-Up Guidelines der Children's Oncology Group, (Children's Oncology Group, 2008, 2013) und die endokrinologischen Nachsorgeempfehlungen der DGKED/GPOH (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2014) in Deutschland entstanden.

Die vorliegende Arbeit zeichnet sich durch die gezielte Betrachtung des komplexen und multifaktoriellen Themas „Knochengesundheit“ aus. Während ähnlich fokussierte Studien zumeist insbesondere die DXA-Messung als Referenzwert heranziehen oder empfehlen (Ruza et al., 2006; Wasilewski-Masker et al., 2008; Wilson, Ness, 2013; Han et al., 2015), fließen in die Bewertung dieser Studie zahlreiche klinische, laborchemische und radiologische Faktoren ein, welche in Form des Bone Pathology Harbinger (BPH) (vgl. 2.11.2) den tatsächlichen Zustand des Knochens widerspiegeln.

4.2 Limitationen der vorliegenden Studie

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Querschnittsstudie mit unterschiedlichen methodischen Anteilen. Wie alle klinischen Studien ist der Erfolg maßgeblich von der Mitarbeit und der Zusammenarbeit mit den Patienten abhängig.

So sehr die Einbindung der Studie in den klinisch vorgegebenen Ablauf der Hämatologisch-onkologischen Ambulanz zu ihrem Erfolg beitrug, so hielt diese Vorgehensweise auch Nachteile bereit: Nicht alle gewünschten Untersuchungsbefunde wurden bei jedem

Patienten erhoben. Bei der retrospektiven Erhebung der Daten zu Erkrankung und Therapie musste auf zum Teil mehrere Jahre alte und bereits archivierte Dokumentationen zurückgegriffen werden. In den verfügbaren Dokumenten waren mitunter nicht alle gewünschten Befunde und Werte zum jeweiligen Zeitpunkt erfasst, sodass auch hier vereinzelte Datenlücken entstanden.

Des Weiteren ergaben sich Einschränkungen aufgrund der Besonderheiten pädiatrischer Patienten. So waren z. B. einige Kinder zu jung für eine Messung der Knochendichte. Die Beantwortung der Fragen zu den Lebensumständen musste bei den jüngeren Patienten durch die Eltern erfolgen und ist bisweilen von der Tagesform abhängig.

Insgesamt konnte jedoch die Datenbasis von weit über 170 zu erfassenden Parametern für jeden der 102 eingeschlossenen Patienten zufriedenstellend gefüllt werden.

4.3 Knochengesundheit und BPH als Messinstrument

Gemäß der Experteneinschätzung zeigen über 25% der Patienten in der Kohorte eine Beeinträchtigung der Knochengesundheit. Dabei entfiel jeweils die Hälfte der Fälle in die Gruppen „Knochenkrank“ und „Eher knochenkrank“. Demgegenüber besteht nur bei einem Viertel (knapp 27%) der Patienten dieser Kohorte keine Beeinträchtigung der Knochengesundheit nach der Experteneinschätzung (vgl. 3.2).

In Arbeiten, in denen die Knochendichte als Parameter für die Beurteilung der Knochengesundheit bei an Hirntumoren erkrankten Patienten herangezogen wurde, konnte ein DXA Z-Score von < 1 in bis zu 44% der Fälle und ein Z-Score von < 2 in bis zu 20% nachgewiesen werden (Han et al., 2015; Odame et al., 2006). Wilson und Ness geben in einer Übersichtsarbeit von 2013 eine relevante Beeinträchtigung der Knochendichte bei 8-67% der Fälle an, betrachten jedoch alle onkologischen Erkrankungen (Wilson, Ness, 2013).

Die Betrachtung der Knochengesundheit in der vorliegenden Arbeit ist sehr viel komplexer und bezieht radiologische, klinische und laborchemische Parameter mit ein. Wiewohl es daher nicht möglich ist, einen direkten Vergleich zu ziehen, findet sich bei dieser detaillierten Untersuchung eine Störung der Knochengesundheit in 25% der Fälle. Hierbei ist, wie erwartet, eine Assoziation mit der Störung anderer hormoneller Achsen häufig.

Der in der Studie mit entwickelte BPH als Screening-Instrument (vgl. 2.11.2) für die Knochengesundheit befindet sich noch in der Entwicklung und Evaluation.

Dennoch zeigen die in 3.2 beschriebenen Ergebnisse, dass sich die Werte des BPH mit der Experteneinschätzung korrespondierend verändern, knochengesunde Patienten hatten im Mittel signifikant niedrigere Werte für den BPH als krankenranke.

4.4 Kohorte

Das durchschnittliche Patientenalter von 8,66 (+/- 4,13 (8,75)) Jahren bei Erstdiagnose deckt sich mit dem vergleichbarer Erhebungen (Han et al., 2015: 8,9 (+/- 4,7) Jahre).

4.5 Diagnosen

Im Vergleich mit den Erhebungen des Deutschen Kinderkrebsregisters (DKKR) für den Zeitraum 2004-2013 zeigen sich vergleichbare Häufigkeiten der Diagnosegruppen. Da keine vollständig übereinstimmende Aufschlüsselung der Diagnosen vorliegt, können nur einzelne Diagnosen verglichen werden. Die drei häufigsten Diagnosen stimmen in der Rangfolge überein, auch wenn eine geringe Abweichung in der relativen Häufigkeit vorliegt (vgl. 3.1.1; DKKR: Astrozytome: 46,8%, Medulloblastome 12,8%, Ependymome 7,8%) (Kaatsch, Spix, 2014).

Anders als bei der ebenfalls in der Studie untersuchten Kohorte der an akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erkrankten Kinder (Hauffa, P., bisher unveröffentlichte Daten) ließ sich bei der Kohorte der Hirntumoren kein signifikant erhöhtes Risiko für eine verminderte Knochengesundheit zeigen, wenn ein Rezidiv der Grunderkrankung auftritt (vgl. 3.3).

4.6 Therapie

Besonderer Fokus wurde auf die Auswirkungen von Strahlentherapie und Chemotherapie bei den Patienten gelegt.

Der Vergleich der Gruppen „bestrahlt“ vs. „nicht bestrahlt“ in Bezug auf den BPH als Parameter der Knochengesundheit zeigte keinen signifikanten Unterschied (vgl. 3.4). Dennoch hat eine Strahlentherapie Auswirkungen auf den endokrinologischen Zustand der Patienten, welcher wiederum Einfluss auf den BPH nimmt (vgl. 4.7).

Bei der Betrachtung der Auswirkungen von chemotherapeutischen Substanzen auf die Knochengesundheit fand sich für die Substanz Vincristin eine signifikante positive Korrelation der gesamten applizierten Menge mit der Höhe des BPH.

Während ein knochenschädigender Effekt anderer Substanzen wie z.B. Methotrexat beschrieben ist (Meister et al., 1994; Henderson et al., 1996; Arikoski et al., 1998; Crofton et al., 1999), finden sich in der Literatur nur wenige Arbeiten, die sich mit der Frage nach der Wirkung von Vincristin auf den Knochen oder den Knochenstoffwechsel beschäftigen. Allerdings konnten Davies et al. in einem Vergleich der bei kindlicher Krebstherapie eingesetzten Substanzen zeigen, dass Vincristin in vitro eine signifikante Zellreduktion bei osteoblastischen Zellen verursacht (Davies et al., 2002). Hierbei wurde auch belegt, dass dieser Effekt von Vincristin bereits bei deutlich geringeren Konzentrationen als bei anderen, ebenfalls untersuchten, Chemotherapeutika auftritt.

In einem klinischen Zusammenhang ergab sich in einer Arbeit von Ruza et al. ein schwacher, aber dennoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Applikation von Vincristin und einem reduzierten DXA Z-Score über dem Femurhals bei Patienten, die an einem Osteosarkom erkrankt waren (Ruza et al., 2006). Die Autoren wiesen in diesem Zusammenhang auf eine uneinheitliche Datenlage hin. In der betreffenden Arbeit konnte, wie auch in dieser Studie, kein signifikanter Einfluss von Methotrexat auf die Knochengesundheit gezeigt werden, während diese Annahme jedoch als gesichert angesehen wird und in die Follow-up-Empfehlungen einfließt (Children's Oncology Group, 2013).

Der Einfluss einer Vincristin-Therapie auf die körperliche Aktivität wird in Abschnitt 4.8 diskutiert.

4.7 Hormonelle Erkrankungen

Um auch indirekte Auswirkungen auf die Knochengesundheit durch hormonelle Erkrankungen zu erfassen, wurde der hormonelle Status der Patienten untersucht (vgl. 2.11.7, 3.6).

Im Mittel fiel der BPH bei Patienten mit Beeinträchtigung einer hormonellen Achse um 29% schlechter aus als bei Patienten mit intaktem endokrinem System. Allerdings erreichten die Unterschiede im BPH keine Signifikanz (vgl. 3.6, Tabelle 16).

Insgesamt lag bei über 50% der Patienten eine Beeinträchtigung einer oder mehrerer hormoneller Achsen vor (vgl. 3.1.3, 7.8.5). Gurney et al. beschreiben 2003 in 43% der Fälle eine

endokrine Dysfunktion, Livesey et al. konnten in ihrer Arbeit noch höhere Beeinträchtigungsraten (> 80%) zeigen (Gurney et al., 2003; Livesey et al., 1990).

Die in dieser Erhebung am häufigsten beeinträchtigte hormonelle Achse war die somatotrope Achse mit einem Wachstumshormonmangel. Bei 37% der Patienten lag eine Beeinträchtigung dieser Achse vor. Auch in der Arbeit von Livesey et al. war der Wachstumshormonmangel die häufigste hormonelle Störung (86%, Livesey et al., 1990). Die von einem Wachstumshormonmangel betroffenen Patienten wiesen in unserer Erhebung einen im Mittel 25% schlechteren BPH auf als die nicht von einem Wachstumshormonmangel betroffenen Patienten (vgl. 3.6).

Bemerkenswert ist hierbei, dass in der untersuchten Kohorte über 15% der Kinder einen bisher nicht diagnostizierten oder nicht behandelten Wachstumshormonmangel zeigten (vgl. 3.6.1, Tabelle 17). Dies verdeutlicht, dass eine engmaschige Kontrolle und eine gute Kooperation zwischen den onkologischen und den endokrinologischen pädiatrischen Abteilungen nötig sind, um hormonelle Ausfälle rechtzeitig zu erkennen und negative Folgen für die Langzeitüberlebenden eines ZNS-Tumors zu vermeiden.

Andere Autoren konnten negative Auswirkungen einer Hyponatriämie auf die Knochendichte zeigen – sowohl im Tiermodell (Verbalis et al., 2010) als auch im klinischen Kontext bei Kindern mit Anorexia Nervosa (Levy-Shraga et al., 2016). Pivonello et al. beschreiben 1998 bei einem Vergleich von 18 erwachsenen Patienten mit zentralem Diabetes insipidus eine reduzierte Knochendichte bei den Betroffenen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (Pivonello et al., 1998).

In unserer Kohorte sind etwa 10% der Patienten von einem Diabetes insipidus betroffen und auch hier zeigt sich ein um 40% höherer BPH als bei nicht betroffenen Patienten (vgl. 3.6, Tabelle 16). Es findet sich jedoch kein Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und Knochengesundheit. Da alle von Diabetes insipidus betroffenen Patienten mit Desmopressin behandelt werden und gut eingestellt waren, bewegen sich die Natriumspiegel überwiegend im Normalbereich.

Insgesamt überwiegen in dieser Kohorte die zentralen endokrinologischen Störungen (vgl. 7.8.5), was mit der Grunderkrankung und der entsprechenden Therapie zu erklären ist. So ist auch die Anzahl der betroffenen hormonellen Achsen bei den Patienten mit hypophysennaher Tumorlokalisation signifikant höher als in der Gruppe mit nicht hypophysennaher Tumorlokalisation (vgl. 3.6, Abbildung 13).

Von den bestrahlten Patienten leiden 78% unter der Schädigung mindestens einer hormonellen Achse, wohingegen dies nur bei 24% der nichtbestrahlten Patienten der Fall ist. In Vergleichsarbeiten zeigt sich ein ähnlicher Trend: Die Anzahl der beeinträchtigten hormonellen Achsen ist bei Patienten, die eine Strahlentherapie erhielten, deutlich erhöht (Gurney et al., 2003).

4.8 Sport und körperliche Aktivität

Wie in Abschnitt 3.5 dargelegt, gibt es in dieser Kohorte eine diskrete, jedoch signifikante negative Korrelation zwischen der Anzahl der Sporttage pro Woche und dem BPH (vgl. 3.5, Tabelle 11). Außerdem haben die Kinder, die im Fragebogen angeben regelmäßig Sport zu treiben, einen signifikant besseren BPH (vgl. 3.5, Tabelle 13). Dies deckt sich mit den Erkenntnissen über die funktionelle Anpassung des Knochens und der Struktur des Trabekelwerks an Belastung durch Gewicht, Muskulatur und Bänder (Eckstein et al., 2010, S. 78-79). Eine höhere körperliche Aktivität führt zu einer größeren Knochenfestigkeit, was auch im Rahmen des IDEFICS-Studie belegt werden konnte (Herrmann et al., 2015).

In der Literatur ist beschrieben, dass Vincristin mit den Nebenwirkungen Polyneuropathie, Schmerz und Verlust der Muskelkraft (Gidding et al., 1999) auch die körperliche Aktivität der behandelten Patienten reduziert (Hartman et al., 2006). Ein vergleichbares Bild zeigt sich in unserer Studie. Die mit Vincristin behandelten Kinder gaben an, an weniger Tagen pro Woche Sport zu treiben als die der nicht mit Vincristin therapierten Gruppe (vgl. 3.5, Tabelle 15).

Es scheint ein Zusammenhang zwischen der Therapie mit Vincristin, der sportlichen Aktivität und der Knochengesundheit zu bestehen. Die hier erhobenen Daten reichen jedoch nicht aus, um die Kausalität dieser möglichen Zusammenhänge zu untersuchen.

Hartman et al. haben außerdem 2008 ihre Ergebnisse relativiert: Die körperliche Leistung der mit Vincristin behandelten Kinder war nicht wesentlich schlechter als die der Kontrollgruppe – auffällig schlechter war jedoch die subjektive Wahrnehmung der eigenen körperlichen Leistungsfähigkeit in der Vincristin-Gruppe (Hartman et al., 2008). Dieses Ergebnis stellt in Frage, ob die Daten zu körperlicher Aktivität mittels Patientenfragebogen überhaupt gut erhoben werden können. Eine unabhängige Erfassung der körperlichen Fitness und Muskelkraft der Patienten lag jedoch außerhalb der Möglichkeiten der vorliegenden Arbeit.

4.9 Schlussfolgerungen

Die in dieser Studie im Rahmen der Nachsorge untersuchten Kinder und Jugendlichen mit einer Hirntumorerkrankung wiesen bei genauer Untersuchung in 28% der Fälle eine Beeinträchtigung der Knochengesundheit auf. Der BPH, als Score, der Patienten mit einer möglichen Störung der Knochengesundheit identifizieren soll, diskriminiert in diesem Kollektiv noch nicht gut zwischen knochenkranken und knochengesunden Patienten. Dennoch weisen höhere Werte auf ein skeletales Problem hin, das weitere Untersuchungen rechtfertigt. Eine Weiterentwicklung des Scores im Verlauf der Studie wird zur klinischen Nutzbarmachung des BPH beitragen.

Eindeutig gestaltet sich auch in dieser Abhandlung der Zusammenhang zwischen Beeinträchtigungen der hormonellen Funktionen und der Knochengesundheit. Gleichzeitig besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Tumors und der Behandlung und den Auswirkungen auf das Endokrinium.

Diese Erkenntnis unterstützt die gewünschte Praxis, dass das Follow-up der Überlebenden einer kindlichen Krebserkrankung engmaschig und interdisziplinär erfolgen muss. Auch die strukturierte Transition der Patienten in die Betreuung eines internistischen Endokrinologen ist unbedingt notwendig.

Einige der in dieser Studie erarbeiteten Erkenntnisse passen nicht eindeutig zu den in der Literatur verfügbaren Vergleichsarbeiten. So sind die Ergebnisse zur Knochengesundheit in Zusammenhang mit Chemotherapie interessant. Eine Beeinträchtigung des Knochens durch eine Behandlung der Tumorerkrankung mit Vincristin ist eher unbekannt, bestätigt aber bereits beobachtete Effekte in vitro und am Patienten (Davies et al., 2002; Ruza et al., 2006). Der fehlende schädigende Effekt durch Behandlung mit Methotrexat steht jedoch im Gegensatz zu den meisten publizierten Arbeiten. Allerdings wurde bisher in keiner vergleichbaren Studie die Knochengesundheit anhand so zahlreicher Faktoren beurteilt wie in dieser.

Zusätzlich zu der Arbeit von Oeffinger et al. zu Spätfolgen kindlicher Krebserkrankungen erschien 2016 ein weiterer Artikel, in dem bereits eine deutliche Reduktion der Mortalität aufgrund von Zweitneoplasien und anderen Erkrankungen im Rahmen der Spätfolgen gezeigt werden konnte (Armstrong et al., 2016). Der bereits beschrittene Weg der Nachsorge scheint also der richtige, nun gilt es diesen weiter auszubauen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde im Rahmen der Querschnittsstudie „Untersuchungen zur Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Erkrankung und Therapie“ die Kohorte der an einem Tumor des zentralen Nervensystems erkrankten Kinder untersucht. Für die Datenerhebung wurden die Kinder im laufenden Ambulanzbetrieb einer klinischen, laborchemischen und teilweise auch radiologischen Untersuchung unterzogen. Ergänzt wurden die Daten durch eine umfangreiche Aktenrecherche.

Besonderes Merkmal der Studie ist die multifaktorielle Bewertung der Knochengesundheit. Vergleichbar gelagerte Studien zogen zumeist lediglich die Knochendichtemessung als Bewertungskriterium heran.

Die gewonnenen Daten wurden gezielt in Hinblick auf die Knochengesundheit und den hormonellen Zustand der Patienten analysiert.

Kinder, welche an einem Tumor des zentralen Nervensystems erkrankt sind, leiden häufiger unter Störungen des hormonellen Systems. Störungen des hormonellen Systems wiederum führen den Ergebnissen dieser Arbeit zufolge zu einer schlechteren Knochengesundheit.

Daneben ergaben sich auch bisher nicht eindeutig beschriebene Hinweise auf eine Schädigung des Skelettsystems durch die Behandlung mit Vincristin.

Somit ist eine engmaschige endokrinologische Nachsorge der Überlebenden einer kindlichen Hirntumorerkrankung sinnvoll und sollte noch verbessert werden, um den Anteil der nichtbehandelten Folgeerkrankungen weiter zu reduzieren.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Allgrove, J. (2015). Physiology of Calcium, Phosphate, Magnesium and Vitamin D. In: J. Allgrove, N. Shaw (Hrsg.): Calcium and bone disorders in children and adolescents. 2nd, revised edition, S. 7-32. Basel: Karger.
2. Altman, D. G. (1999). Practical statistics for medical research (1. CRC Press repr.). Boca Raton [u.a.]: Chapman & Hall [u.a.].
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2014). Evidenzbasierte Leitlinie (S3) der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie e.V. (DGKED), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie e.V. (GPOH) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Endokrinologische Nachsorge nach onkologischen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter. Abgerufen am 23.09.2016, Onlinepublikation; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-030l_S3_Endokrinologische_Nachsorge_nach_onkologischen_Erkrankungen_Kindes_Jugendalter_2014_03.pdf.
4. Arikoski, P., Komulainen, J., Voutilainen, R., Riikonen, P., Parviainen, M., Tapanainen, P., Knip, M., Kröger, H. (1998). Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of pediatric hematology // oncology* 20, 234-240.
5. Armstrong, G. T., Chen, Y., Yasui, Y., Leisenring, W., Gibson, T. M., Mertens, A. C., Stovall, M., Oeffinger, K. C., Bhatia, S., Krull, K. R., Nathan, P. C., Neglia, J. P., Green, D. M., Hudson, M. M., Robison, L. L. (2016). Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 374, 833-842.
6. Bartl, R. (2014). Klinische Osteologie : Entstehung, Diagnostik, Prävention und Therapie aller Knochenerkrankungen. Stuttgart [u.a.]: Thieme.
7. Behre, H. M., Kliesch, S., Nieschlag, E. (2010). Diagnostische Methoden in der Andrologie. In: B. Allolio, H. M. Schulte (Hrsg.): Praktische Endokrinologie. 2. Aufl., S. 357-368. München: Elsevier, Urban & Fischer
8. Binder, G. (2010). Störungen des Wachstums. In: O. Hiort, T. Danne, M. Wabitsch (Hrsg.): Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. S. 261-281. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
9. Blaney, S. M., Haas-Kogan, D., Poussaint, T. Y., Santi, M., Gilbertson, R., Parsons, D. W., Pollack, I. (2011). Gliomas, Ependymomas, and other nonembryonal tumors of the central nervous system. In: P. A. Pizzo, D. G. Poplack (Hrsg.): Principles and practice of pediatric oncology. 6. ed., S. 717-771. Philadelphia u.a.: Lippincott Williams & Wilkins
10. Blum, W. F. P., Aebi, A., European Leptin Symposium, Ebsdorfergrund-Rauischholzhausen (1997). Leptin: the voice of adipose tissue. Heidelberg [u.a.]: Barth.
11. Blum, W. F., Breier, B. H. (1994). Radioimmunoassays for IGFs and IGFbps. *Growth Regul* 4 Suppl 1, 11-19.
12. Blum, W. F., Englaro, P., Hanitsch, S., Juul, A., Hertel, N. T., Muller, J., Skakkebaek, N. E., Heiman, M. L., Birkett, M., Attanasio, A. M., Kiess, W., Rascher, W. (1997). Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on

- body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 2904-2910.
13. Bondy, M. L., Scheurer, M. E., Malmer, B., Barnholtz-Sloan, J. S., Davis, F. G., Il'yasova, D., Kruchko, C., McCarthy, B. J., Rajaraman, P., Schwartzbaum, J. A., Sadetzki, S., Schlehofer, B., Tihan, T., Wiemels, J. L., Wrensch, M., Buffler, P. A. (2008). Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 113, 1953-1968.
 14. Cancer Therapy Evaluation Program (2003). Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS.
 15. Chang, E. F., Gupta, N. (2010). Neuronal Tumors. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 159-173. Berlin u.a.: Springer.
 16. Chemaitilly, W., Mertens, A. C., Mitby, P., Whitton, J., Stovall, M., Yasui, Y., Robison, L. L., Sklar, C. A. (2006). Acute Ovarian Failure in the Childhood Cancer Survivor Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, 1723-1728.
 17. Children's Oncology Group (2008). Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 3.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group.
 18. Children's Oncology Group (2013). Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 4.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group.
 19. Cole, T. J. (1990). The LMS method for constructing normalized growth standards. *Eur J Clin Nutr* 44, 45-60.
 20. Cole, T. J., Green, P. J. (1992). Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 11, 1305-1319.
 21. Crofton, P., Ahmed, S., Wade, J., Elmlinger, M., Ranke, M., Kelnar, C., Wallace, W. (1999). Effects of a third intensification block of chemotherapy on bone and collagen turnover, insulin-like growth factor I, its binding proteins and short-term growth in children with acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Cancer* 35, 960-967.
 22. Daniele, G., Winnier, D., Mari, A., Bruder, J., Fourcaudot, M., Pengou, Z., Tripathy, D., Jenkinson, C., Folli, F. (2015). Sclerostin and Insulin Resistance in Prediabetes: Evidence of a Cross Talk Between Bone and Glucose Metabolism. *Diabetes Care* 38, 1509-1517.
 23. Davies, J. H. (2015). Approach to the Child with Hypercalcaemia. In: J. Allgrove, N. Shaw (Hrsg.): *Calcium and bone disorders in children and adolescents*. 2nd, revised edition., S. 101-118. Basel: Karger.
 24. Davies, J. H., Evans, B. A., Jenney, M. E., Gregory, J. W. (2002). In vitro effects of chemotherapeutic agents on human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 70, 408-415.
 25. Dempster, D. W., Cosman, F., Parisien, M., Shen, V., Lindsay, R. (1993). Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 14, 690-709.

26. Dohrmann, G. J., Farwell, J. R., Flannery, J. T. (1976). Ependymomas and ependymoblastomas in children. *J Neurosurg* 45, 273-283.
27. Eckstein, F., Paulsen, F., Tillmann, B. N. (2010). Organe des Bewegungsapparates. In: K. Zilles, B. N. Tillmann (Hrsg.): *Anatomie*. S. 76-307. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
28. Ellis, K. J., Shypailo, R. J., Hardin, D. S., Perez, M. D., Motil, K. J., Wong, W. W., Abrams, S. A. (2001). Z score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases. *J Bone Miner Res* 16, 1658-1664.
29. Gan, G., Haas-Kogan, D. (2010). Low-Grade Gliomas. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 1-36. Berlin u.a.: Springer.
30. Gidding, C. E., Kellie, S. J., Kamps, W. A., de Graaf, S. S. (1999). Vincristine revisited. *Crit Rev Oncol Hematol* 29, 267-287.
31. Gordon, C. M., Leonard, M. B., Zemel, B. S. (2014). 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom* 17, 219-224.
32. Grabowski, P. (2015). Physiology of Bone. In: J. Allgrove, N. Shaw (Hrsg.): *Calcium and bone disorders in children and adolescents*. 2nd, revised edition, S. 33-55. Basel: Karger.
33. GraphPad Software, Inc. (2015). GraphPad Statistics Guide, How to: Correlation. Abgerufen am 29.08.2016, Onlinepublikation; http://www.graphpad.com/guides/prism/6/statistics/index.htm?stat_how_to_correlation.htm.
34. GraphPad Software, Inc. (2015). GraphPad Statistics Guide, Interpreting results: Mann-Whitney test. Abgerufen am 29.08.2016, Onlinepublikation; http://www.graphpad.com/guides/prism/6/statistics/index.htm?how_the_mann-whitney_test_works.htm.
35. GraphPad Software, Inc. (2015). GraphPad Statistics Guide, Interpreting results: Kruskal-Wallis test. Abgerufen am 29.08.2016, Onlinepublikation; http://www.graphpad.com/guides/prism/6/statistics/index.htm?how_the_kruskal-wallis_test_works.htm.
36. Greulich, W., Pyle, S. (1959). *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist*. 2nd Ed. Stanford, CA, USA: Stanford University Press.
37. Gurney, J. G., Kadan-Lottick, N. S., Packer, R. J., Neglia, J. P., Sklar, C. A., Punyko, J. A., Stovall, M., Yasui, Y., Nicholson, H. S., Wolden, S., McNeil, D. E., Mertens, A. C., Robison, L. L. (2003). Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 97, 663-673.
38. Gurney, J., Smith, M., Bunin, G. (1999). CNS and Miscellaneous Intracranial and Intraspinal Neoplasms. In: L. Ries, M. Smith, J. Gurney, M. Linet, T. Tamra, J. Young, G. Bunin (Hrsg.): *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda: National Cancer Institute, SEER Program, 51-64.

39. Han, J. W., Kim, H. S., Hahn, S. M., Jin, S. L., Shin, Y. J., Kim, S. H., Lee, Y. S., Lee, J., Lyu, C. J. (2015). Poor bone health at the end of puberty in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer* 62, 1838-1843.
40. Hartman, A., Pieters, R., van den Bos, C., Stijnen, T. (2008). Perceived and actual motor competence of children treated for cancer with vincristine containing chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 51, 306-307.
41. Hartman, A., van den Bos, C., Stijnen, T., Pieters, R. (2006). Decrease in motor performance in children with cancer is independent of the cumulative dose of vincristine. *Cancer* 106, 1395-1401.
42. Hauffa, B. P. (2010). Störungen der Geschlechtsreife. In: O. Hiort, T. Danne, M. Wabitsch (Hrsg.): *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. S. 284-307. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
43. Henderson, R. C., Madsen, C. D., Davis, C., Gold, S. H. (1996). Bone density in survivors of childhood malignancies. *Journal of pediatric hematology/oncology* 18, 367-371.
44. Herrmann, D., Buck, C., Sioen, I., Kouride, Y., Marild, S., Molnar, D., Mouratidou, T., Pitsiladis, Y., Russo, P., Veidebaum, T., Ahrens, W. (2015). Impact of physical activity, sedentary behaviour and muscle strength on bone stiffness in 2-10-year-old children-cross-sectional results from the IDEFICS study. *Int J Behav Nutr Phys Act* 12, 112.
45. Hiort, O. (2010). Physiologie der Hormonsynthese und -wirkung. In: O. Hiort, T. Danne, M. Wabitsch (Hrsg.): *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. S. 3-9. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
46. Holterhus, P.-M. (2010). Störungen der Geschlechtsentwicklung. In: O. Hiort, T. Danne, M. Wabitsch (Hrsg.): *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. S. 391-409. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
47. Kaatsch, P., Rickert, C. H., Kuhl, J., Schuz, J., Michaelis, J. (2001). Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 92, 3155-3164.
48. Kaatsch, P., Spix, C. (2014). German Childhood Cancer Registry - Report 2013/14 (1980-2013): Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz.
49. Kleerekoper, M. (2012). Hormones. In: C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns (Hrsg.): *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5. ed., S. 837-850. St. Louis, Mo.: Elsevier.
50. Kromeyer-Hauschild, K., Wabitsch, M., Geller, F., Ziegler, A., Geiß, H., Hesse, V., v. Hippel, U., Jaeger, U., Johnsen, D., Kiess, W., Korte, W., Kunze, D., Mennert, K., Müller, M., Niemann-Pilatus, A., Remer, T., Schaefer, F., Wittchen, H., Zabransky, S., Zellner, K., Hebebrand, J. (2001). Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr. Kinderheilkd* 194, 807-818.

51. Kühl, J., Korinthenberg, R. (2006). ZNS-Tumoren. In: H. Gadner, G. Gaedicke, C. Niemeyer (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. S. 777-822. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
52. Lee, N. K., Sowa, H., Hinoi, E., Ferron, M., Ahn, J. D., Confavreux, C., Dacquin, R., Mee, P. J., McKee, M. D., Jung, D. Y., Zhang, Z., Kim, J. K., Mauvais-Jarvis, F., Ducy, P., Karsenty, G. (2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 130, 456-469.
53. Levy-Shraga, Y., David, D., Vered, I., Kochavi, B., Stein, D., Modan-Moses, D. (2016). Hyponatremia and decreased bone density in adolescent inpatients diagnosed with anorexia nervosa. *Nutrition*. Abgerufen am 11.08.2016, Onlinepublikation; <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.015>
54. Livesey, E. A., Hindmarsh, P. C., Brook, C. G., Whitton, A. C., Bloom, H. J., Tobias, J. S., Godlee, J. N., Britton, J. (1990). Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer* 61, 622-625.
55. Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., Scheithauer, B. W., Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114, 97-109.
56. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Kleihues, P., Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803-820.
57. Ludwig, M. (2010). Klimakterium – hormonelle Substitution. In: B. Allolio, H. M. Schulte (Hrsg.): *Praktische Endokrinologie*. 2. Aufl., S. 454-459. München: Elsevier, Urban & Fischer.
58. Manolagas, S. (2014). Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. In: J.E. Mulder (Hrsg.): *UpToDate*. Abgerufen am 26.02.2016, Onlinepublikation; <http://www.uptodate.com/contents/normal-skeletal-development-and-regulation-of-bone-formation-and-resorption>
59. Manolagas, S. C., Kousteni, S., Jilka, R. L. (2002). Sex steroids and bone. *Recent Prog Horm Res* 57, 385-409.
60. McBride, S. M., Haas-Kogan, D. (2010). Intracranial Germ Cell Tumors. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 115-133. Berlin u.a.: Springer.
61. Meister, B., Gassner, I., Streif, W., Dengg, K., Fink, F. M. (1994). Methotrexate osteopathy in infants with tumors of the central nervous system. *Med Pediatr Oncol* 23, 493-496.
62. Mueller, S., Haas-Kogan, D. (2010). High-Grade Gliomas. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 37-48. Berlin u.a.: Springer.
63. Müller, H. L., Emser, A., Faldum, A., Bruhnken, G., Etavard-Gorris, N., Gebhardt, U., Oeverink, R., Kolb, R., Sorensen, N. (2004). Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3298-3305.

64. Nazar, G. B., Hoffman, H. J., Becker, L. E., Jenkin, D., Humphreys, R. P., Hendrick, E. B. (1990). Infratentorial ependymomas in childhood: prognostic factors and treatment. *J Neurosurg* 72, 408-417.
65. Neglia, J. P., Meadows, A. T., Robison, L. L., Kim, T. H., Newton, W. A., Ruyman, F. B., Sather, H. N., Hammond, G. D. (1991). Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 325, 1330-1336.
66. Oberleithner, H. (2014). Salz- und Wasserhaushalt. In: H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagel (Hrsg.): *Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl., S. 439-472. Stuttgart u.a.: Thieme
67. Odame, I., Duckworth, J., Talsma, D., Beaumont, L., Furlong, W., Webber, C., Barr, R. (2006). Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 46, 357-362.
68. Oeffinger, K. C., Mertens, A. C., Sklar, C. A., Kawashima, T., Hudson, M. M., Meadows, A. T., Friedman, D. L., Marina, N., Hobbie, W., Kadan-Lottick, N. S., Schwartz, C. L., Leisenring, W., Robison, L. L., Childhood Cancer Survivor Study (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355, 1572-1582.
69. Oury, F., Sumara, G., Sumara, O., Ferron, M., Chang, H., Smith, C. E., Hermo, L., Suarez, S., Roth, B. L., Ducy, P., Karsenty, G. (2011). Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. *Cell* 144, 796-809.
70. Packer, R. J., Borke-Adams, L. B., Lau, C. C., Taylor, G. V., Kun, L. E. (2011). Embryonal and Pineal Region Tumors. In: P. A. Pizzo, D. G. Poplack (Hrsg.): *Principles and practice of pediatric oncology*. 6. ed., S. 772-808. Philadelphia u.a.: Lippincott Williams & Wilkins.
71. Packer, R. J., Gajjar, A., Vezina, G., Rorke-Adams, L., Burger, P. C., Robertson, P. L., Bayer, L., LaFond, D., Donahue, B. R., Marymont, M. H., Muraszko, K., Langston, J., Sposto, R. (2006). Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24, 4202-4208.
72. Partap, S., Fisher, P. G. (2010). Embryonal Tumors. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 89-114. Berlin u.a.: Springer.
73. Paschke, R. (2014). Endokrines System. In: H.-C. Pape, A. Kurtz, S. Silbernagel (Hrsg.): *Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl., S. 585-634. Stuttgart u.a.: Thieme.
74. Pejavar, S., Haas-Kogan, D. (2010). Rare Tumors. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 205-222. Berlin u.a.: Springer.
75. Perilongo, G., Massimino, M., Sotti, G., Belfontali, T., Masiero, L., Rigobello, L., Garre, L., Carli, M., Lombardi, F., Solero, C., Sainati, L., Canale, V., del Prever, A. B., Giangaspero, F., Andreussi, L., Mazza, C., Madon, E. (1997). Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 29, 79-85.

76. Pivonello, R., Colao, A., Di Somma, C., Faccioli, G., Klain, M., Faggiano, A., Salvatore, M., Lombardi, G. (1998). Impairment of bone status in patients with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 2275-2280.
77. Riepe, F. G. (2010). Nebenniere. In: O. Hiort, T. Danne, M. Wabitsch (Hrsg.): *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. S. 365-391. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
78. Risteli, J., Winter, W. E., Kleerekoper, M., Risteli, L. (2012). Bone and Mineral Metabolism. In: C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns (Hrsg.): *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5. ed., S. 1733-1802. St. Louis, Mo.: Elsevier.
79. Roodman, G. D. (1996). Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev* 17, 308-332.
80. Ruza, E., Sierrasesumaga, L., Azcona, C., Patino-Garcia, A. (2006). Bone mineral density and bone metabolism in children treated for bone sarcomas. *Pediatr Res* 59, 866-871.
81. Schündeln, M. M., Grasemann, C. (2012). Antrag an die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen: „Untersuchungen zur Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Erkrankung und Therapie“.
82. Schündeln, M. M., Marschke, L., Bauer, J. J., Hauffa, P. K., Schweiger, B., Fuhrer-Sakel, D., Lahner, H., Poeppel, T. D., Kiewert, C., Hauffa, B. P., Grasemann, C. (2016). A Piece of the Puzzle: The Bone Health Index of the BoneXpert Software Reflects Cortical Bone Mineral Density in Pediatric and Adolescent Patients. *PLoS One* 11, e0151936. Abgerufen am 25.05.2016, Onlinepublikation; <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0151936>
83. Sklar, C. A., Constine, L. S. (1995). Chronic neuroendocrinological sequelae of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31, 1113-1121.
84. Smyth, M. D., Rubin, J. (2010). Ependymoma. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 67-87. Berlin u.a.: Springer.
85. Sughrue, M. E., Lustig, R. H., Fisch, B., McDermott, M. W. (2010). Craniopharyngeoma. In: N. Gupta, A. Banerjee, D. Haas-Kogan (Hrsg.): *Pediatric CNS tumors*. 2. ed., S. 135-158. Berlin u.a.: Springer.
86. Thodberg, H. H., van Rijn, R. R., Tanaka, T., Martin, D. D., Kreiborg, S. (2010). A paediatric bone index derived by automated radiogrammetry. *Osteoporos Int* 21, 1391-1400.
87. Trepel, M. (2012). *Neuroanatomie : Struktur und Funktion*, 5. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer.
88. Väänänen, H. K., Zhao, H., Mulari, M., Halleen, J. M. (2000). The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* 113 (Pt 3), 377-381.
89. van Buuren, S., Ooms, J. C. (2009). Stage line diagram: an age-conditional reference diagram for tracking development. *Stat Med* 28, 1569-1579.
90. Verbalis, J. G., Barsony, J., Sugimura, Y., Tian, Y., Adams, D. J., Carter, E. A., Resnick, H. E. (2010). Hyponatremia-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 25, 554-563.

91. Wasilewski-Masker, K., Kaste, S. C., Hudson, M. M., Esiashvili, N., Mattano, L. A., Meacham, L. R. (2008). Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 121, 705-713.
92. Weaver, C. M., Gordon, C. M., Janz, K. F., Kalkwarf, H. J., Lappe, J. M., Lewis, R., O'Karma, M., Wallace, T. C., Zemel, B. S. (2016). The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. Abgerufen am 02.03.2016, Onlinepublikation; <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00198-015-3440-3>
93. Wilson, C. L., Ness, K. K. (2013). Bone mineral density deficits and fractures in survivors of childhood cancer. *Curr Osteoporos Rep* 11, 329-337.

7. APPENDIX

7.1 Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alpha-Fetoprotein
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AMH	Anti-Müller-Hormon
AP	Alkalische Phosphatase
AT/RT	Atypisch teratoider/rhabdoider Tumor
BAP	Bone Alkaline Phosphatase
BCE	Bone Collagene Equivalents
BMI	Body-Mass-Index
BMU	Bone Multicellular Unit
BPH	Bone Pathology Harbinger
ca.	circa
CaSR	Calcium-sensing-Rezeptor
CFSC	Clinical Fracture Score (auch: Fracture Score)
CFU-GM	Colony-Forming Unit – Granulocyte, Monocyte
CGE	Cobalt Grey Equivalent
CT	Computertomographie
DGKED	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
DI	Diabetes insipidus
DKKR	Deutsches Kinderkrebsregister
dl	Deziliter
DPD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
et al.	et alii
Fa.	Firma
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon

APPENDIX

fT4	Freies T4
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GH	Growth Hormone
Gl.	Glandula
GPOH	Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
Gy	Grey
HTSDS	Height-for-age Z-Score
i.S.	im Serum
i.U.	im Urin
IDEFICS	Identification and prevention of Dietary- and lifestyle-induced health Effects In Children and infantS
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
IGFBP3	Insulin-like Growth Factor-Binding Protein 3
IU	International Units
KOF	Körperoberfläche
KV	Knochenvisite
l	Liter
LGG	Low Grade Glioma
LH	Luteinisierendes Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
MCSF	Macrophage colony-stimulationg factor
mg	Milligramm
mmol	Millimol
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
NTx	N-Telopeptide
OC	Osteocalcin

APPENDIX

OP	Operation
OPG	Osteoprotegerin
pg	Picogramm
pmol	Picomol
PNET	Primitive neuroectodermal tumour
pQCT	peripheral quantitative computed tomography
PTH	Parathormon
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RR	Relatives Risiko
SD	Schilddrüse
SDS	Standard Deviation Score
sPNET	Supratentorieller primitiver Neuroektodermaler Tumor
TRAP5b	Tartrat-resistente Saure Phosphatase 5b
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
U	Units
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
VCR	Vincristin
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organisation
z. Ztpkt. d. KV	zum Zeitpunkt der Knochenvisite
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
β -HCG	Humanes Choriongonadotropin
μ g	Mikrogramm
μ mol	Mikromol
μ U	Mikrounits

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Kohorte „Hirntumor“	24
Abbildung 2: Darstellung der Hirnregionen nach Trepel	39
Abbildung 3: Häufigkeiten der Diagnosen	44
Abbildung 4: Häufigkeiten der WHO-Graduierung	45
Abbildung 5: Häufigkeiten der Tumorlokalisation	45
Abbildung 6: Therapiekonzepte im Überblick	46
Abbildung 7: Verteilung der Anzahl der endokrinologischen Beeinträchtigungen.....	47
Abbildung 8: BPH in Bezug auf die Experteneinschätzung der Knochengesundheit.	49
Abbildung 9: Korrelation Vincristin und BPH	51
Abbildung 10: Spearman-Korrelation Sporttage pro Woche gegen BPH.....	52
Abbildung 11: Spearman-Korrelation Sportstunden pro Woche gegen BPH.....	52
Abbildung 12: BPH der Gruppen „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“ der endokrinen Achsen im Vergleich	55
Abbildung 13: Anzahl der beeinträchtigten endokrinologischen Achsen in Bezug auf Tumorlokalisation nahe hypophysärer Strukturen	56
Abbildung 14: Anzahl der beeinträchtigten endokrinologischen Achsen in Bezug auf stattgefundene Radiotherapie	57

7.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Erhobene Laborparameter	29
Tabelle 2: Parameter und Beurteilungskriterien zur Erhebung des Bone Pathology Harbinger (BPH).	37
Tabelle 3: Parameter und Beurteilungskriterien zur Erhebung des Clinical Fracture Scores (CFSC).....	37
Tabelle 4: Kategorisierung der Experteneinschätzung zur Knochengesundheit	38

Tabelle 5: In der Studie beleuchtete endokrinologische Achsen.....	40
Tabelle 6: Einteilung der endokrinologischen Diagnosen nach betroffener Achse	41
Tabelle 7: Übersicht über die Verteilung der WHO-Graduierungen	44
Tabelle 8: Ergebnisse der Experteneinschätzung der Knochengesundheit.....	48
Tabelle 9: BPH in Hinblick auf die Experteneinschätzung der Knochengesundheit nach Zusammenlegung der Gruppen	48
Tabelle 10: BPH in Hinblick auf eine hypophysennahe Tumorlokalisation	49
Tabelle 11: Spearman-Korrelation Sporttage und Sportstunden pro Woche gegen BPH...51	
Tabelle 12: BPH in Hinblick auf die körperliche Aktivität	53
Tabelle 13: Vergleich des BPH der verschiedenen Gruppen nach der körperlichen Aktivität.....	53
Tabelle 14: Sportaktivitäten der Gruppen „VCR-Therapie ja“ und „VCR-Therapie nein“ im Vergleich.....	54
Tabelle 15: Mann-Whitney-Testung der sportlichen Aktivitäten der VCR- Therapiegruppen	54
Tabelle 16: BPH der Gruppen „beeinträchtigt“ und „nicht beeinträchtigt“ der verschiedenen endokrinen Achsen im Vergleich.....	55
Tabelle 17: Bisher nicht diagnostizierte hormonelle Störungen.....	57
Tabelle 18: Referenzwerte zur Berechnung des Leptin-SDS	87
Tabelle 19: Darstellung der erhobenen Daten zu Diagnose und Erkrankung	89
Tabelle 20: Darstellung der erhobenen Daten zu Therapie und Verlauf.....	92
Tabelle 21: Darstellung der erhobenen Daten zu Knochenvisite und Untersuchungen	95
Tabelle 23: Ergebnisse der endokrinologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Knochenvisite	99

7.4 Fragenkatalog des Patientenfragebogens

1. Welches der folgenden Getränke trinkst Du an einem normalen Tag?
 - Milch/Kakao:
 - 0, 1, 2, 3, 4, 5, > 5 Gläser
 - Mineralwasser, Sprudelwasser auch selbstgemacht:
 - bis zu 0,5 Liter, bis zu 1 Liter, bis zu 1,5 Liter, bis zu 2 Liter, bis zu 3 Liter, mehr als 3 Liter, trink ich nicht oder fast nie
 - keine Ahnung, das wechselt ständig, Wasser aus dem Kran, Mineralwasser, natrium-armes Mineralwasser, Volvic, Sonstiges
 - Cola, Fanta, Sprite, Eistee:
 - bis zu 0,5 Liter, bis zu 1 Liter, bis zu 1,5 Liter, bis zu 2 Liter, bis zu 3 Liter, mehr als 3 Liter, trink ich nicht oder fast nie
2. Welche dieser Lebensmittel nimmst Du regelmäßig zu Dir?
 - Müsli, Cornflakes:
 - nie, mit Milch, ohne Milch, mal so mal so
 - pro Woche: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14
 - Brot, Brötchen mit Körnern:
 - pro Woche: nie, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
 - Käse:
 - weniger als 3x/Woche Käse
 - 3 x oder mehr/Woche Käse
 - Scheiben pro Woche: Range von 1 bis 21; mehr als 21
 - Joghurt:
 - pro Woche: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
 - Fisch:
 - pro Woche: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
 - grünes Gemüse (Spinat, Brokkoli, Kohl):
 - pro Woche: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
3. Wie viel Bewegung hast Du?
 - ich sitze/liege die meiste Zeit des Tages, ich bin weniger als 3 Stunden am Tag auf den Beinen, ich bin mehr als 3 Stunden auf den Beinen

4. Wie viele Stunden am Tag verbringst Du am Fernseher oder am Computer/ an der Spielekonsole?
 - weniger als 1 Stunde, 1 Stunde, 2 Stunden, 3 Stunden, 4 Stunden, 5 Stunden und mehr
5. Machst Du regelmäßig Sport (z.B. Schulsport, Vereinssport)?
 - ja, nein
 - An wie vielen Tagen der Woche?
 - 1 Tag, 2 Tage, 3 Tage, 4 Tage, 5 Tage, 6 Tage, 7 Tage
 - insgesamt Stunden in der Woche:
 - Range 1 bis 10, mehr als 10 Stunden
6. Welchen Sport machst Du?
 - Schulsport, Fußball, Schwimmen, Tanzen, Kampfsport, Reiten, andere Sportarten
 - welche andere(n) Sportart(en):
 - Freitext
7. Hast Du nach Sport oder Treppensteigen Schmerzen in den Knien?
 - ja, nein
8. Hast Du öfters Rückenschmerzen?
 - ja, nein
9. Welche Note hast Du in „Sport“ im letzten Zeugnis?
 - sehr gut, gut, befriedigend, ausreichend, mangelhaft, ungenügend, sag ich nicht, weiß ich nicht
10. Hast Du Dir schon mal etwas gebrochen?
 - ja, nein

- Wie alt warst Du da?
 - o Range 1 bis 18 Jahre
- Was hast Du Dir gebrochen?
 - o Finger, Hand, Handgelenk, Unterarm, Oberarm, Schulter, Schlüsselbein, Zeh, Fuß, Oberschenkel, Hüfte, Rippe, Wirbelsäule/Wirbelkörper, Unterschenkel
- weitere Brüche?
 - o nein sonst nichts, Finger, Hand, Handgelenk, Unterarm, Oberarm, Schulter, Schlüsselbein, Zeh, Fuß, Oberschenkel, Hüfte, Rippe, Wirbelsäule/Wirbelkörper, Unterschenkel
 - o im Alter von: Range 1 bis 18 Jahre
- ... noch mehr gebrochene Knochen?
 - o nein sonst nichts, Finger, Hand, Handgelenk, Unterarm, Oberarm, Schulter, Schlüsselbein, Zeh, Fuß, Oberschenkel, Hüfte, Rippe, Wirbelsäule/Wirbelkörper, Unterschenkel
 - o im Alter von: Range 1 bis 18 Jahre

11. Bist Du zufrieden mit dem bisherigen Verlauf der Pubertät?

- o ja, nein zu schnell, nein zu langsam
- o nein anderer Grund: Freitext

12. Hast Du eine Monatsblutung?

- o ja, nein, weiss ich nicht
- o ja seit: diesem Jahr, seit letztem Jahr, seit 2 Jahren, seit 3 Jahren, seit 4 Jahren, seit 5 Jahren, seit > 5 Jahren, im Alter von 11, im Alter von 12, im Alter von 13, im Alter von 14, im Alter von 15, im Alter von 16, im Alter von 17, nein, ich weiss nicht
- Ist Dein Zyklus in den letzten 3 Monaten regelmäßig?
 - o ja, nein
- Wann hat die letzte Monatsblutung angefangen?
 - o in dieser Woche, letzte Woche, vor 2 Wochen, vor 3 Wochen, vor 4 Wochen, vor 5 Wochen, weiss nicht
- Nimmst Du die „Pille“?
 - o ja, nein

13. Hast Du unter Therapie eine „Monatsspritze“ (z.B. Enanthone) bekommen?

- ja, nein, ich weiss nicht

14. Nimmst Du Vitaminpräparate oder Zusätze zur Nahrung ein?

- ja, nein

15. Welche Vitaminpräparate oder Zusätze zur Nahrung?

- Freitext

16. Rauchst Du?

- ja, nein
- 1 - 3 Zig/d, 4 - 10 Zig/d, 10 - 20 Zig/d, > 20 Zig/d

17. Trinkst Du Alkohol?

- ja, nein

- Wieviel Alkohol trinkst Du pro Woche?

- Bier: keine Flasche, 1 Flasche, 2 Flaschen, 3 Flaschen, 4 Flaschen, 5 Flaschen, > 5 Flaschen
- Biermischgetränke: keine Flasche, 1 Flasche, 2 Flaschen, 3 Flaschen, 4 Flaschen, 5 Flaschen, > 5 Flaschen
- Alkopops/Longdrinks: keine Flasche, 1 Flasche, 2 Flaschen, 3 Flaschen, 4 Flaschen, 5 Flaschen, > 5 Flaschen
- Wein/Sekt: keine Flasche, 1 Glas, 2 Gläser, 3 Gläser, 4 Gläser, 5 Gläser, > 5 Gläser
- Sonstiges: keine Flasche, 1 Glas, 2 Gläser, 3 Gläser, 4 Gläser, 5 Gläser, > 5 Gläser,
- was: Freitext

18. Was denkst Du, wie es um die Gesundheit Deiner Knochen steht?

- Ich glaube meinen Knochen geht es gut, geht so, Ich glaube meinen Knochen geht es im Moment nicht so gut

19. Möchtest Du uns noch etwas aufschreiben/fragen?

- Freitext

7.5 Case-Report-Form

CRF: Knochengesundheit bei Patienten mit Hirntumor

Nachname : _____ **Vorname:** _____
Geburtsdatum: _____ **Geschlecht:** ☐ männlich ☐ weiblich
Knochenvisite am: _____
Diagnose: _____ **Datum ED:** _____
Größe (cm) ED: _____ **KV:** _____ **Gewicht (kg) ED:** _____ **KV:** _____
Tumorlokalisation: _____ **OM0 OM1 OM2 OM3 OM4**
OP- Datum: _____ **Resektion:** ☐ Vollständig
☐ Makroskopisch Resttumor : _____

Rezidiv: ☐ Ja ☐ Nein **Datum:** _____ **Protokoll:** _____
Die bei Rezidiven applizierten Chemotherapeutika bitte bei den kumulativen Dosen der CTx berücksichtigen.
Therapiebeginn/-ende _____/_____ **KOF** _____/_____ m²
OP-Datum: _____

Bestrahlung: **Beginn:** _____ **KOF:** _____ m² ☐ **Protonentherapie**
Die während der Bestrahlung applizierten Chemotherapeutika bitte bei den kumulativen Dosen der CTx berücksichtigen.
Kraniospinal: _____ Gy **HSG:** _____ Gy **Tumorregion:** _____ Gy
Fraktionierung: ☐ konv. fraktioniert ☐ Hyperfraktioniert

Chemotherapie: **Protokoll:** _____

Induktion/Intensiv Beginn/Ende _____/_____ **KOF** _____/_____ m²
Erhaltung Beginn: _____ **KOF:** _____ m²
Therapieende: _____ **KOF:** _____ m²

Kumulative Dosen/m²:

Methotrexat, MTX	_____	Vincristin, VCR	_____	_____	_____
Cyclophosphamid	_____	Carboplatin	_____	Sonstiges	_____
VP16 (Etoposid)	_____	Cisplatin	_____	Sonstiges	_____
CCNU (Lomustin)	_____	Temozolomid	_____	Sonstiges	_____
				Sonstiges	_____

APPENDIX

DXA: Vorhanden? ☐ Ja ☐ Nein Datum: _____
Größe b. DXA (cm): _____ Gewicht bei DXA (kg): _____
Z-Score: _____ L1-L4 Z-Score: _____
BMD in g/cm²: _____ L1-4 BMD: _____
L1BMD: _____ L2 BMD: _____ L3 BMD: _____ L4 BMD: _____
Hals BMD: _____ Schaft BMD: _____ Trochanter BMD: : _____

Röntgen linke Hand: Vorhanden? ☐ Ja ☐ Nein Datum: _____
Skelettalter (Jahre/Monate) : ____/____
Bone Health Index: _____ Bone Health Index-SDS: _____

Pubertät (n. Tanner): B _____ PH _____ Hodenvolumen re/li (ml) ____/____

Menstruation regelmäßig: ☐ Ja ☐ Nein ☐ nicht Dokumentiert

Klopfschmerzen WS: ☐ Ja ☐ Nein ☐ nicht Dokumentiert

Medikamente aktuell (z.B. L-Thyroxin, Minirin, (Hydro)-Cortison, „Pille“, Wachstumshormon, etc.):

--

Labor (nicht in Lauris):

Desoxypyridinolin/Kreatinin _____
DPD absolut _____
NTX _____
N-Telopeptid absolut _____
Osteocalcin _____
Leptin _____
AMH _____
1,25 Vitamin D _____
Inhibin _____

Notizen/Bemerkungen:

--

7.6 Einteilung der Hirnregionen nach Trepel

- Medulla oblongata

Kaudale Begrenzung: 1. Zervikalnervenpaar, kraniale Begrenzung: quer verlaufende Pons-Fasern (Sulcus bulbopontinus)

- Pons

Kaudale Begrenzung: Sulcus bulbopontinus, kraniale Begrenzung: Crura cerebri

- Mesencephalon

Kaudale Begrenzung: Crura cerebri, apikal-ventrale Begrenzung: Corpora mamillaria (bereits zu Diencephalon gehörend), apikal-dorsale Begrenzung: Vierhügelplatte

- Diencephalon

Kaudal-ventrale Begrenzung: oberes Ende der Crura Cerebri, kaudal-dorsale Begrenzung: oberes Ende der Vierhügelplatte.

Die Abgrenzung zum Telencephalon ist schwierig zu treffen.

Das Diencephalon umfasst folgende Strukturen:

- Epithalamus
- Thalamus
- Subthalamus
- Hypothalamus

- Cerebellum

Ventrale Begrenzung: Pons / Medulla oblongata, kraniale Begrenzung: Tentorium cerebelli

- Telencephalon

Das Telencephalon umfasst folgende Strukturen:

- Frontallappen
- Parietallappen
- Temporallappen
- Okzipitallappen
- Gyrus cinguli
- Insula

- Medulla spinalis

Fasst folgende Lokalisationen zusammen:

- Cervikalmark
- Thorakalmark

- Lumbalmark
- Sakralmark
- Kokzygealmark

Die Richtungsangaben für Medulla oblongata, Pons, Mesencephalon und Cerebellum beziehen sich auf die Meynert-Achse, die Richtungsangaben für Diencephalon und Telencephalon auf die Forel-Achse.

Medulla oblongata, Pons und Mesencephalon werden gemeinsam als Hirnstamm bezeichnet.

7.7 Berechnung des Leptin-SDS

Referenztablette zur Berechnung des Leptin-SDS gemäß der Formel:

$$SDS(Leptin) = \frac{\ln(leptin) - \ln(a) - b \cdot BMI}{d}$$

Variablen:

- (n), a, b, c, d gemäß Tabelle 18
- leptin: laborchemisch gemessener Leptin-Wert in ng/ml (vgl. 2.8)
- BMI: errechneter Body-Mass-Index (vgl. 2.7)

Kohorte	(n)	a	b	c	d
Tanner männlich:					
1	136	0,0146	0,2706	0,8821	0,5379
2	136	0,0146	0,2706	0,8821	0,5379
3	50	0,0181	0,2067	1,1919	0,685
4	50	0,0181	0,2067	1,1919	0,685
5	112	0,0316	0,1462	1,0821	0,6558
6	380	0,013	0,22	1,1053	0,674

Tanner weiblich:					
1	136	0,0422	0,2499	0,7849	0,4786
2	136	0,0422	0,2499	0,7849	0,4786
3	43	0,0543	0,2357	0,5745	0,3379
4	43	0,0543	0,2357	0,5745	0,3379
5	157	0,255	0,1508	0,7053	0,4301
6	587	0,3042	0,1467	0,8548	0,5212

Tabelle 18: Referenzwerte zur Berechnung des Leptin-SDS.
Quelle: Blum et al., 1997 (10)

7.8 Tabellarische Übersicht ausgewählter Ergebnisse

Grundsätzliche Angaben:

- Alle hier gemachten Angaben sind dezimal.
- Prozentuale Angaben beziehen sich auf die jeweils übergeordnete Referenz des erhobenen Parameters.

7.8.1 Diagnose und Erkrankung

	Mittel	Median	+/- Standard- abweichung	Spannweite	N	%
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	8,66	8,75	4,13	0,01 - 17,47	102	-
Größe bei Erstdiagnose (cm)	133,6	136	25,43	53,5-175	94	-
Gewicht bei Erstdiagnose (kg)	33,86	30,3	16,51	3,97-76,1	94	-
BMI SDS bei Erstdiagnose	-0,002	-0,065	1,32	-4,27-2,71	94	-
<u>Tumorentität</u> (vgl. 1.3.3.2)					102	100 ¹
Astrozytom	-	-	-	-	43	42,16 ²
ATRT	-	-	-	-	2	1,96 ²
Ependymom	-	-	-	-	12	11,76 ²
Gangliogliom	-	-	-	-	5	4,9 ²
Gangliocytom	-	-	-	-	1	0,98 ²
Germinom	-	-	-	-	7	6,86 ²
Glioblastom	-	-	-	-	4	3,92 ²
Gliom, sonst.	-	-	-	-	2	1,96 ²
Keimzelltumor, gemischtzellig	-	-	-	-	1	0,98 ²
Kraniopharyngeom	-	-	-	-	1	0,98 ²
Medulloblastom	-	-	-	-	18	17,65 ²
Meningeom	-	-	-	-	2	1,96 ²

Oligoastrozytom	-	-	-	-	2	1,96 ²
PNET	-	-	-	-	1	0,98 ²
Teratom	-	-	-	-	1	0,98 ²
<u>WHO-Grading (vgl. 1.3.3.1)</u>					94	92,16 ¹
Grad I	-	-	-	-	44	46,81 ²
Grad II	-	-	-	-	14	14,89 ²
Grad III	-	-	-	-	11	11,70 ²
Grad IV	-	-	-	-	25	26,60 ²
<u>Tumor befindet sich nahe hypophysären Strukturen (vgl. 2.11.5)</u>					102	100
Ja	-	-	-	-	30	29,41 ²
Nein	-	-	-	-	72	70,59 ²
<u>Tumorlokalisation (vgl. 2.11.5)</u>					102	100 ¹
Cerebellum	-	-	-	-	40	39,22 ²
Diencephalon	-	-	-	-	26	25,49 ²
Medulla oblongata	-	-	-	-	1	0,98 ²
Mesencephalon	-	-	-	-	2	1,96 ²
Pons	-	-	-	-	3	2,94 ²
Spinal	-	-	-	-	2	1,96 ²
Telencephalon	-	-	-	-	28	27,45 ²
<u>Metastasierungsgrad</u>					95	93,14 ¹

M0	-	-	-	-	79	83,16 ₂
M1	-	-	-	-	7	7,37 ₂
M2	-	-	-	-	4	4,21 ₂
M3	-	-	-	-	5	5,26 ₂
M4	-	-	-	-	0	0
M5	-	-	-	-	0	0
<u>Rezidivaufreten des Tumors</u>						
Kein Rezidiv	-	-	-	-	83	83 ₂
Ein Rezidiv	-	-	-	-	14	14 ₂
Multiple Rezidive	-	-	-	-	3	3 ₂
<u>Rezidive – Zeitlicher Abstand zur Diagnose (Monate)</u>						
Rezidiv 1	25,11	14,43	0,447-114,6	29,9	18	21,69 ₂
Rezidiv 2	29,56	26,03	6,933-55,7	24,57	3	3,61 ₂
Rezidiv 3	10,93	10,93	10,93	0	1	1,2 ₂

Tabelle 19: Darstellung der erhobenen Daten zu Diagnose und Erkrankung

¹ Bezugsgröße ist die Gesamtkohorte mit N = 102 $\hat{=}$ 100%² Bezugsgröße ist die jeweils übergeordnete Angabe. Ggf. liegt bei nicht allen Patienten die entsprechende Angabe vor, in diesem Fall wird die Zahl N von Patienten, bei denen die Angabe vorliegt, 100% entsprechend gewertet.

7.8.2 Therapie und Verlauf

	Mittel	Median	+/- Standard- abweichung	Spannweite	N	%
O P E R A T I V E T H E R A P I E						
<u>Operiert?</u>					102	100 ¹
Nein	-	-	-	-	84	82,35 ²
Zeitlicher Abstand der Operation zur Knochen- site (Monate)	-	-	-	-	18	17,65 ²
<u>Resttumor nach OP vorhanden?</u>	-51,97	-43,95	40,35	-190,6 - -3,9	84	-
Nein	-	-	-	-	82	80,39 ¹
Erneut operiert?	-	-	-	-	34	58,54 ²
Nein	-	-	-	-	48	41,46 ²
Einmal	-	-	-	-	11	61,11 ²
Zweimal	-	-	-	-	3	16,67 ²
Zeitlicher Abstand erneute OP zur Diagnose (Monate)						
OP 1	21,89	11,33	29,83	0,467 - 114,6	14	-
OP 2	26,33	16,23	25,94	6,967 - 55,8	3	-
R A D I O T H E R A P I E						
<u>Bestrahlung & Fraktionierung</u>					101	99,01 ¹
Nicht bestrahlt	-	-	-	-	49	48,51 ²

Konventionell fraktioniert	-	-	-	-	40	39,60 ²
Hyperfraktioniert	-	-	-	-	11	10,89 ²
Protonentherapie	-	-	-	-	1	0,99 ²
Alter bei Bestrahlungsbeginn (Jahre)	9,359	9,566	4,11	1,315 - 17,09	53	-
Zeitlicher Abstand des Bestrahlungsbegins zur Diagnose (Monate)	6,756	3	16,14	-6,1 - 114,6	53	-
Zeitlicher Abstand der Bestrahlung zur Knochenvisite (Monate)	-51,96	-52,7	37,89	-150,4 - 2,2	53	-
<u>Kumulative Strahlendosis³</u>						
ZNS (Gy/CGE)	30,39	24	7,832	22,4 - 45	25	-
Hintere Schädelgrube (Gy/CGE)	56,12	54,5	7,241	39,6 - 68	18	-
Tumorbett (Gy/CGE)	57,04	54	14,05	40 - 113,4	37	-
C H E M O T H E R A P I E						
<u>Chemotherapie</u>					102	100 ¹
Ja	-	-	-	-	54	47,06 ²
Nein	-	-	-	-	48	52,94 ²
Zeitlicher Abstand der Chemotherapie zur Knochenvisite (Monate)	-54,29	-51,3	43,07	-156,5 - -4,433	43	-
Alter bei Beginn der Chemotherapie (Jahre)	7,755	7,431	4,741	0,052 - 15,94	43	-
Alter bei Ende der Chemotherapie (Jahre)	9,378	9,808	4,489	1,945 - 19,41	52	-
Gesamtdauer der Therapie (inklusive Erhaltungstherapie) (Monate)	14,76	12,47	12,92	1,867 - 78,77	41	-
Methotrexat, kumulative Dosis (mg/m ²)	21459	20000	7368	6666 - 32300	13	-
Vincristin, kumulative Dosis (mg/m ²)	32,57	33	18,08	1,5 - 76,5	41	-

Cyclophosphamid, kumulative Dosis (mg/m ²)	7749	7200	3532	3639 - 14790	27	-
Carboplatin, kumulative Dosis (mg/m ²)	2894	2200	2204	1200 - 9900	38	-
Etoposid (VP16) , kumulative Dosis (mg/m ²)	2199	1200	4031	100 - 22500	29	-
Cisplatin, kumulative Dosis (mg/m ²)	288,6	261	165,6	120 - 864	25	-
Lomustin (CCNU) , kumulative Dosis (mg/m ²)	304,9	300	112,2	120 - 550	18	-
Temozolomid, kumulative Dosis (mg)	18599	13700	13309	5830 - 47400	17	-
Cytarabin intrathekal, , kumulative Dosis (mg)	234	234	0	234 - 234	1	-
Methotrexat intrathekal, kumulative Dosis (mg)	51,22	46	26,28	30 - 117	9	-
Trofosamid, kumulative Dosis (mg/m ²)	2275	2275	3147	50 - 4500	2	-
Idarubicin, kumulative Dosis (mg/m ²)	70	70	0	70 - 70	1	-
Actinomycin D, kumulative Dosis (mg/m ²)	6,22	6,22	5,982	1,99 - 10,45	2	-
Ifosfamid, kumulative Dosis (mg/m ²)	19847	18000	8760	7500 - 30000	6	-
Doxorubicin, kumulative Dosis (mg/m ²)	247,5	247,5	74,25	195 - 300	2	-
Cilengitid, kumulative Dosis (mg/m ²)	21600	21600	0	21600 - 21600	1	-
Anthrazyklone gesamt, kumulative Dosis (mg/m ²)	387,5	387,5	123,7	300 - 475	2	-
Thiotepa, kumulative Dosis (mg/m ²)	410	410	0	410 - 410	1	-

Tabelle 20: Darstellung der erhobenen Daten zu Therapie und Verlauf

¹ Bezugsgröße ist die Gesamtkohorte mit N = 102 ± 100%² Bezugsgröße ist die jeweils übergeordnete Angabe. Ggf. liegt bei nicht allen Patienten die entsprechende Angabe vor, in diesem Fall wird die Zahl N von Patienten, bei denen die Angabe vorliegt, 100% entsprechend gewertet.³ Angabe erfolgt in Grey (Gy) bei Photonen- und Cobalt Grey Equivalent (CGE) bei Protonentherapie (vgl. 2.10.4)

7.8.3 Knochenvisite und Untersuchung

<u>Zum Zeitpunkt der Erhebung bereits verstorben</u>	Mittel	Median	+/- Standard- abweichung	Spannweite	N	%
Ja	-	-	-	-	102	100 ¹
Nein	-	-	-	-	5	4,9 ²
Abstand Knochenvisite zu Erstdiagnose (Jahre)	4,315	3,566	3,303	0,219 - 15,66	102	-
Alter z. Ztpkt. d. KV (Jahre)	12,97	13,35	4,063	2,389 - 21,83	102	-
Bone Pathology Harbinger (vgl. 2.11.2)	0,133	0,143	0,131	0 - 0,5	84	-
A N T H R O P O M E T R I S C H E A N G A B E N						
Körperoberfläche z. Ztpkt. d. KV (m ²)	1,465	1,438	0,384	0,534 - 2,451	99	-
Körperhöhen-SDS z. Ztpkt. d. KV	-0,529	-0,51	1,199	-4,09 - 1,86	97	-
Körpergewicht-SDS z. Ztpkt. d. KV	0,357	0,29	1,385	-3,63 - 4,33	97	-
BMI-SDS z. Ztpkt. d. KV	0,724	0,78	1,306	-2,33 - 4,21	97	-
P U B E R T Ä T						
Sekundärbehaarung-SDS z. Ztpkt. d. KV	-0,364	-0,115	1,001	-3,02 - 1,8	62	-
Hodenvolumen/Bruststadium-SDS z. Ztpkt. d. KV	-0,477	-0,29	1,204	-3,17 - 2,01	59	-
Tanner-Stadium (vgl. 2.7) z. Ztpkt. d. KV	3,101	4	1,566	1 - 5	79	-
D U A L X - R A Y A B S O R P T I O M E T R Y						
<u>DXA-Messung</u>					102	100 ¹
Ja	-	-	-	-	22	27,27 ²

Nein	-	-	-	80	72,73 ²
Abstand DXA z. Ztpkt. d. KV (Monate)	1,694	0,25	2,134	0 - 5,833	22
Biologisches Alter zum Zeitpunkt der DXA-Messung	14,32	14,11	2,725	9,755 - 19,58	22
Knohendichte LWK1 (g/cm ²)	0,875	0,855	0,161	0,624 - 1,15	22
Knohendichte LWK2 (g/cm ²)	0,931	0,914	0,189	0,614 - 1,275	22
Knohendichte LWK3 (g/cm ²)	0,957	0,964	0,189	0,678 - 1,311	22
Knohendichte LWK4 (g/cm ²)	0,898	0,893	0,17	0,64 - 1,205	22
DXA Z-Score (vgl. 2.9.2)	-0,668	-0,9	1,199	-2,7 - 2,8	22
Height-for-Age Z-Score (HTSDS)	-0,089	-0,3	1,057	-2,1 - 2,7	18
Knohendichte Femurhals (g/cm ²)	0,839	0,821	0,137	0,604 - 1,133	18
Knohendichte Ward'sches Dreieck (g/cm ²)	0,9	0,943	0,242	0,561 - 1,392	18
Knohendichte Trochanter (g/cm ²)	0,693	0,658	0,132	0,495 - 0,997	18
R Ö N T G E N D E R L I N K E N H A N D					
Abstand Röntgen der linken Hand z. Ztpkt. d. KV (Monate)	-0,126	0	2,104	-6,067 - 6,067	58
Bone Health Index	4,608	4,475	0,647	3,12 - 5,83	52
Bone Health Index-SDS	-0,62	-0,63	1,435	-4,04 - 2,61	52
Skelettalter nach Greulich & Pyle (Jahre)	11,56	12	3,834	2,167 - 18	58
Delta Skelettalter zu chronologischem Alter (Jahre)	-0,388	-0,215	1,549	-4,845 - 2,731	58

Tabelle 21: Darstellung der erhobenen Daten zu Knochenweite und Untersuchungen

¹ Bezugsgröße ist die Gesamtkohorte mit N = 102 ± 100%² Bezugsgröße ist die jeweils übergeordnete Angabe. Ggf. liegt bei nicht allen Patienten die entsprechende Angabe vor, in diesem Fall wird die Zahl N von Patienten, bei denen die Angabe vorliegt, 100% entsprechend gewertet.

7.8.4 Laboranalysen zum Zeitpunkt der Knochenvisite

	Mittel	Median	+/- Standard- abweichung	Spannweite	N
Serum Natrium (mmol/l)	141,1	141	2,455	135 - 150	99
Serum Phosphat (mmol/l)	1,374	1,36	0,232	0,87 - 2,07	99
Serum Calcium (mmol/l)	2,445	2,44	0,099	2,23 - 2,71	99
Serum Albumin (g/dl)	4,658	4,7	0,25	4 - 5,2	92
Serum Kreatinin (μ mol/l)	73,58	72	14,24	42 - 111	98
Serum AP (U/l)	196,5	183	104,4	51 - 622	99
Urin Phosphat (mmol/l)	14,71	13	10,41	1 - 52	90
Urin Calcium (mmol/l)	2,11	1,39	2,088	0,09 - 8,9	73
Urin Kreatinin (mmol/l)	10,34	7,7	11,75	1 - 80	90
Urin-Calcium-Kreatinin-Ratio (mg/mg)	0,089	0,057	0,078	0,004 - 0,329	73
Urin Natrium (mmol/l)	144,2	144,5	70,05	17 - 326	86
Serum 1,25-OH-Vitamin D (pg/ml)	50,64	47	20,91	2,5 - 122	83
Plasma PTH (pg/ml)	42,71	38,8	17,72	14,7 - 107,5	91
Serum 25-OH-Vitamin D (ng/ml)	14,69	12,4	9,511	2 - 54,3	82
Serum BAP (U/l)	118,2	112	71,47	21 - 406,4	97
Urin Desoxypyridinolin (μ g/g Krea)	118,6	119	71,96	12 - 282	45
Urin NTX (nmol BCE/mmol Krea)	336,8	237	368,4	23 - 1506	19
Inhibin B (ng/l)	126,9	91	106	5 - 429	47

Serum Osteocalcin (ng/ml)	85,17	83,3	35,37	20,9 - 162,6	35
Serum Leptin (ng/ml)	13,09	8	19,11	0,5 - 131	61
Serum Leptin-SDS	0,373	1,302	3,341	-13,13 - 4,585	43
TSH (mU/l)	2,122	1,785	1,648	0,005 - 11,72	100
fT4 (pmol/l)	14,51	14,35	2,217	7,9 - 20,8	100
LH (IU/l)	2,246	1,4	2,891	0 - 15,4	99
LH Elmlinger	0,469	0	0,596	0 - 2	98
LH ZB	0,5	0	0,642	0 - 2	52
FSH (U/l)	5,223	3,2	6,753	0,1 - 48,5	100
Cortisol (nmol/l)	274,7	256	140,6	8 - 719	100
DHEAS (ug/dl)	112	78,5	106,8	7 - 482	98
Androstenidion (ng/ml)	0,801	0,49	1,003	0,01 - 7,1	97
Serum Insulin-like Growth Factor I (ng/ml)	252,9	241,8	137,1	22,4 - 806,7	100
Serum IGF1-SDS	-0,956	-0,595	2,102	-9,46 - 2,14	100
Serum Testosteron (nmol/l)	4,188	0,935	6,262	0,1 - 25,5	100
Serum Östradiol (pg/ml)	23,03	15,75	26,74	2,5 - 147,4	100
Anti-Müller-Hormon (µg/l)	25,5	6,185	37,69	0,025 - 171	76
RANKL	0,184	0,167	0,104	0 - 0,446	87
OPG	4,923	4,889	1,086	3,08 - 7,91	49
TRAP5b	7,236	6,767	4,12	1,395 - 15,26	32

Tabelle 22: Ergebnisse der Laboranalysen zum Zeitpunkt der Knochenvisite

7.8.5 Endokrinologischer Status

	Mittel	Median	+/- Standard- abweichung	Spannweite	N	%
<u>Expertendiagnose thyreotrope Achse</u>					102	100
keine Erkrankung	-	-	-	-	74	72,55
zentrale Hypothyreose	-	-	-	-	26	25,49
V.a. zentrale Hypothyreose	-	-	-	-	1	0,98
Autoimmunthyreoiditis	-	-	-	-	1	0,98
<u>Expertendiagnose Wasser-Elektrolyt-Haushalt</u>					102	100
keine Erkrankung	-	-	-	-	91	89,22
Diabetes insipidus	-	-	-	-	11	10,78
<u>Expertendiagnose gonadotrope Achse</u>					102	100
keine Erkrankung	-	-	-	-	72	70,59
zentraler Hypogonadismus	-	-	-	-	10	9,80
V.a. zentralen Hypogonadismus	-	-	-	-	0	0,00
Hypergonadotroper Hypogonadismus	-	-	-	-	8	7,84
Entwicklungsbeschleunigung	-	-	-	-	5	4,90
Pubertas präcox	-	-	-	-	6	5,88
Pubertas tarda	-	-	-	-	1	0,98
<u>Expertendiagnose corticotrope Achse</u>					102	100

keine Erkrankung	-	-	-	-	83	70,59
Hypocortisolismus	-	-	-	-	17	9,80
V.a. Hypocortisolismus	-	-	-	-	2	1,96
<u>Expertendiagnose somatotrope Achse</u>					101	100
keine Erkrankung	-	-	-	-	61	60,40
GH-Mangel	-	-	-	-	20	19,80
V.a. GH-Mangel	-	-	-	-	18	17,82
isolierter Kleinwuchs	-	-	-	-	2	1,98
<u>Endokrinologisch auffällig</u>					102	100
ja	-	-	-	-	53	51,96
nein	-	-	-	-	49	48,04
<u>Anzahl hormoneller Beeinträchtigungen</u>					102	100
0					49	48,04
1					20	19,61
2					9	8,82
3					10	9,80
4					5	4,90
5					9	8,82

Tabelle 23: Ergebnisse der endokrinologischen Untersuchungen zum Zeitpunkt der Knochenvisite

8. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Corinna Grasemann und Michael Schündeln für die Überlassung des Themas und für die über die gesamte Zeit hervorragende, professionelle und persönliche Betreuung bedanken. Zu jeder Zeit konnte ich mich auf ihre schnelle Unterstützung bei Fragen die Studie, die Auswertung und die Erstellung dieser Arbeit betreffend verlassen. Die erstklassige Einbindung in die Arbeitsgruppe „Kindliche Knochenerkrankungen“ ist ihr Verdienst.

Der Kreis dieser Arbeitsgruppe, in deren Besprechungen es auch regelmäßig um die in dieser Arbeit untersuchte Kohorte ging, war enorm hilfreich.

In diesem Zusammenhang möchte ich besonders Herrn Jens Bauer danken. Seine beständige Hilfsbereitschaft bei Fragen zur Anfertigung von Tabellen, zu Datenbanken und Berechnungen hat mich sehr beeindruckt.

Pia Hauffa und Sarah Goretzki möchte ich ebenfalls besonders danken. Sie haben mit der Probensammlung und Patientenrekrutierung im Ambulanzbetrieb den Grundstein für diese Arbeit gelegt.

Die vorliegende Studie wäre ohne das klinisch tätige Team der hämatologisch-onkologischen Ambulanz nicht möglich gewesen. Den Schwestern und Ärztinnen und Ärzten gilt mein Dank, ebenso den Patienten und Eltern, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie teilzunehmen.

Zu guter Letzt möchte ich noch herzlich meinem Vater, meiner Mutter und meiner Freundin Lisa danken. Diese Arbeit ist für mich persönlich ein entscheidender Schritt auf einem langen Weg in die Medizin, auf dem ich stets auf ihre Unterstützung, Motivation und ihr Verständnis setzen konnte – zu jeder Zeit, auch und ganz besonders wenn es galt, die ein oder andere Durststrecke zu bewältigen.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.